

Longontsteking in de nabijheid van geitenhouderijen in Noord- Brabant en Limburg

Actualisering van gegevens uit huisartspraktijken 2017 – 2019

Joris IJzermans
Lidwien Smit
Michel Dückers
Christos Baliatsas



NIVEL
Kennis voor betere zorg



Universiteit Utrecht

Het Nivel levert kennis om de gezondheidszorg in Nederland beter te maken. Dat doen we met hoogwaardig, betrouwbaar en onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek naar thema's met een groot maatschappelijk belang. 'Kennis voor betere zorg' is onze missie. Met onze kennis dragen we bij aan het continu verbeteren en vernieuwen van de gezondheidszorg. We vinden het belangrijk dat mensen in staat zijn om deel te nemen aan de samenleving. Ons onderzoek draait uiteindelijk om de vraag hoe we de zorg voor de patiënt kunnen verbeteren. Alle onderzoeken publiceert het Nivel openbaar, dat is statutair vastgelegd.

September 2021

030 272 97 00
nivel@nivel.nl
www.nivel.nl

© 2021 Nivel, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Gegevens uit deze uitgave mogen worden overgenomen onder vermelding van Nivel en de naam van de publicatie. Ook het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Samenvatting

VGO: Een meerjarige gezondheidsmonitor

Longontsteking komt vaker voor bij mensen die in de nabijheid van veehouderijen wonen. Met name voor de woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen zijn associaties gevonden voor de jaren 2009 tot en met 2016. Binnen het project Veehouderij Gezondheid Omwonenden, deel 3 (VGO-III), worden gegevens over longontsteking zoals gemeten in de huisartspraktijk regelmatig geactualiseerd. Dit onderzoek vindt plaats in het oostelijke deel van de provincie Noord-Brabant en het noordelijk deel van de provincie Limburg (*VGO onderzoeksgebied*). De gegevens uit de Brabantse en Limburgse huisartspraktijk worden vergeleken met die uit een gebied elders in Nederland met minder veehouderij in de omgeving (*controlegebied*). Vervolgens worden de gegevens uit het onderzoeksgebied afgezet tegen de blootstelling aan veehouderij, geoperationaliseerd als de afstand van de woning van de omwonende tot de dichtstbijzijnde veehouderij.

Dit rapport betreft gegevens uit de periode 2017-2019, na eerdere rapportages over de periodes 2009-2013 en 2014-2016. Voor de jaren 2014-2017 is het onderzoek daarnaast eenmalig uitgevoerd in de provincies Gelderland, Overijssel en Utrecht (zie de lijst van referenties achterin dit rapport). In alle eerdere periodes en onderzoeksgebieden werd aangetoond dat longontsteking vaker voorkomt bij omwonenden in een veehouderijdicht gebied. Er zijn vooral associaties met de nabijheid van geitenhouderijen en minder consistent met pluimveehouderijen. Naast een actualisering voor een meer recente periode wordt in dit rapport voor het eerst nagegaan of de associatie tussen geitenhouderijen en longontsteking constant is over de maanden van het jaar, of dat deze in bepaalde maanden afwijkt van de 'jaargemiddelde' associatie (temporele analyse). Is er bijvoorbeeld relatief meer longontsteking in het 'griepseizoen' of tijdens het 'lammerseizoen'?

Grootschalig onderzoek met gebruik van eerstelijnszorgdata

Aan de actualisering namen 27 huisartspraktijken uit het VGO-onderzoeksgebied deel, met samen rond 110.000 patiënten. Het controlegebied bestond uit 19 huisartspraktijken met ongeveer 55.000 patiënten. Alle praktijken liggen op het platteland, in dorpen/steden met maximaal 30.000 inwoners. De aanwezigheid van veehouderijen (alleen in het onderzoeksgebied) werd bepaald met behulp van het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie, versie 2018. Dezelfde analysemethoden (logistische en multilevel logistische regressieanalyses en meta-analyse) werden gebruikt als bij de eerdere onderzoeken. Voor de temporele analyses werd een periode van zes jaar gebruikt (2014-2019) in zowel onderzoeks- als controlegebied. Voor de temporele aspecten in relatie tot de aanwezigheid van geitenhouderijen werd het jaar 2018 in het onderzoeksgebied genomen.

Diverse methoden

Ecologische vergelijking. De prevalentie van longontsteking in Nederland is 1,61 per 100 inwoners per jaar. In het controlegebied is dit cijfer ca 1,50 en in het VGO onderzoeksgebied 2,00. De verschillen tussen onderzoeksgebied en controlegebied worden uitgedrukt in een Odds Ratio (OR). Die is 1,37 (met betrouwbaarheidsintervallen BI 1,11-1,69) voor de totale periode 2017-2019, ofwel 37% meer kans op longontsteking in het onderzoeksgebied. Dit verschil is statistisch significant, al zijn de OR's iets lager dan bij eerdere actualiseringen.

Woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen. Zoals bij de eerdere studies zijn drie afstanden (buffers) gebruikt in de analyses: 500, 1000 en 2000 meter tussen woning en dichtstbijzijnde veehouderij. In lijn met de vorige actualiseringen zijn de OR's het meest verhoogd binnen de 500 meter straal tot geitenhouderij. Dit geldt in deze onderzoeksperiode ook weer voor de associatie met pluimveehouderijen.

Temporele analyse. Uit de temporele analyse blijkt vooral dat longontsteking in het VGO onderzoeksgebied gedurende het hele jaar vaker voorkomt dan in het controlegebied. Dit verschil is statistisch significant in tien maanden van het jaar. Het verschil in de OR's tussen alle maanden is gering (1,24 tot 1,57). Dit beeld is consistent over de zes jaren van het onderzoek (2014-2019). Het verband tussen de maandelijkse incidentie van longontsteking (alle januari maanden samen, etc.) en de aanwezigheid van geitenhouderijen (andere veehouderijen werden niet onderzocht) in een straal van 500 meter van de woning is tevens onderzocht. Een statistisch significant verband wordt gevonden voor de maanden maart, augustus en september. Bij een grotere afstand tussen woning en geitenhouderij (1000 en 2000 meter) worden geen statistisch significante verbanden gevonden.

Longontsteking komt gedurende het hele jaar vaker voor in het onderzoeksgebied

Gebaseerd op de meest recente gegevens wordt geconcludeerd dat de associatie tussen het vóórkomen van longontsteking en het wonen in het onderzoeksgebied (in de nabijheid van veel veehouderijen, en meer in het bijzonder geitenhouderijen), in lijn is met eerder gevonden associaties en met de bevindingen uit eerder onderzoek in Gelderland, Overijssel en Utrecht. In de gebiedsvergelijking zijn de OR's over de jaren vergelijkbaar: in het studiegebied komt longontsteking op jaarbasis 26-60% vaker voor dan in het controlegebied. Bij deze resultaten uit de vergelijking tussen twee gebieden moet in acht worden genomen dat de nabijheid van geitenhouderijen een van meerdere mogelijke verklaringen is voor het vaker voorkomen van longontsteking, naast bijvoorbeeld luchtverontreiniging. Voor de onderzochte periode wordt, in tegenstelling tot de vorige actualisering, althans met de basis-regressieanalyse, weer een statistisch significante associatie tussen longontsteking en het wonen in de nabijheid van pluimveehouderijen gevonden. Longontsteking komt gedurende het hele jaar vaker voor in het onderzoeksgebied en de associatie met wonen in de nabijheid van geitenhouderijen is consistent over de zes onderzochte jaren. Het verschil tussen de individuele maanden is klein. Op basis van de analyses met woonafstanden (500 meter) tot geitenhouderijen worden ook geen aanwijzingen gevonden voor een zwakkere of sterkere associatie tijdens het griep- of lammerseizoen. Het effect op het voorkomen van longontstekingen lijkt eerder in de zomer toegenomen.

Achtergrond

De afgelopen jaren zijn diverse rapporten en wetenschappelijke artikelen verschenen over de mogelijke gezondheidseffecten van het wonen in de nabijheid van veehouderijen, zie de referentielijst achterin dit rapport. Het Intensieve Veehouderij en Gezondheid (IVG) en het Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO) onderzoek heeft voor de jaren 2009 tot en met 2016 aangetoond dat longontsteking vaker voorkomt bij mensen die in de nabijheid van veehouderijen wonen (Heederik & IJzermans 2011, Maassen et al 2016, IJzermans et al 2018). Met name voor de woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen zijn associaties gevonden in plattelandsgemeentes in het oosten van de provincie Noord-Brabant en het noorden van de provincie Limburg.

Als onderdeel van het VGO-III programma (looptijd 2017-2024) werd het onderzoek op basis van huisartsengegevens uitgebreid naar een gebied dat delen van de provincies Gelderland, Overijssel en het oosten van Utrecht omvat. In dit onderzoek werd vastgesteld dat de genoemde associaties ook gelden voor deze andere Nederlandse provincies met geitenbedrijven (Smit et al., 2019). De resultaten van het VGO onderzoek hebben in een aantal Nederlandse provincies geleid tot een moratorium – een verbod op uitbreiding, omschakeling, of nieuwvestiging - van geitenhouderijen. De oorzaak van de associatie tussen geitenhouderijen en longontstekingen bij omwonenden is in de periode ná de Q-koorts uitbraak van 2007-2010 (voor de jaren 2011-2016) onbekend. Binnen het project VGO-III lopen momenteel deelprojecten om te pogen deze oorzaak te achterhalen. Daarnaast is ook onbekend of de associatie tussen veehouderij en longontsteking constant is in de loop van een bepaald jaar, of dat deze in bepaalde maanden afwijkt van de ‘jaargemiddelde’ associatie.

Naast het onderzoek naar gezondheidsproblemen in de nabijheid van geitenhouderijen, is er ook verkend of dezelfde problemen optreden in relatie tot pluimvee. In de periode 2009-2013 was er een consistent significante associatie tussen pluimveehouderijen in de nabijheid van de woning en het voorkomen van longontsteking. Dit was echter in de periode 2014-2016 niet langer statistisch significant.

In het licht van de onbekende verklarende mechanismen, is het belangrijk dat het voorkomen van longontsteking en de andere relevante gezondheidsproblemen gemonitord wordt met het oog op consistentie. Er moet worden bepaald in hoeverre longontsteking gespreid over het jaar voorkomt in gebieden met veel veehouderij, vergeleken met controlegebieden. Doel van deze actualisering is om na te gaan of de associatie tussen het wonen in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen en het vóórkomen van longontsteking in Noord-Brabant en Limburg kan worden geverifieerd voor de jaren 2017-2019. Er wordt gebruik gemaakt van de verschillende analysemethoden die in de eerdere rapporten zijn gebruikt (IJzermans et al 2018, Post et al 2019 en Smit et al 2019). Bijzondere aandacht krijgen de “temporele aspecten” van longontsteking – het verkennen van de mate waarin de verschillen in vóórkomen van longontsteking tussen veedichte- en referentiegebieden variëren per maand. Er wordt hiervoor een uitgebreide periode van zes jaren (2014-2019) gebruikt.

Het onderzoek werd uitgevoerd door het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel, Utrecht), in samenwerking met het Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) van de Universiteit Utrecht. Dit onderzoek maakt deel uit van het onderzoeksprogramma Veehouderij en Gezondheid Omwonenden, VGO-III, waaraan ook het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en Wageningen Bioveterinary Research (WBVR) deelnemen.

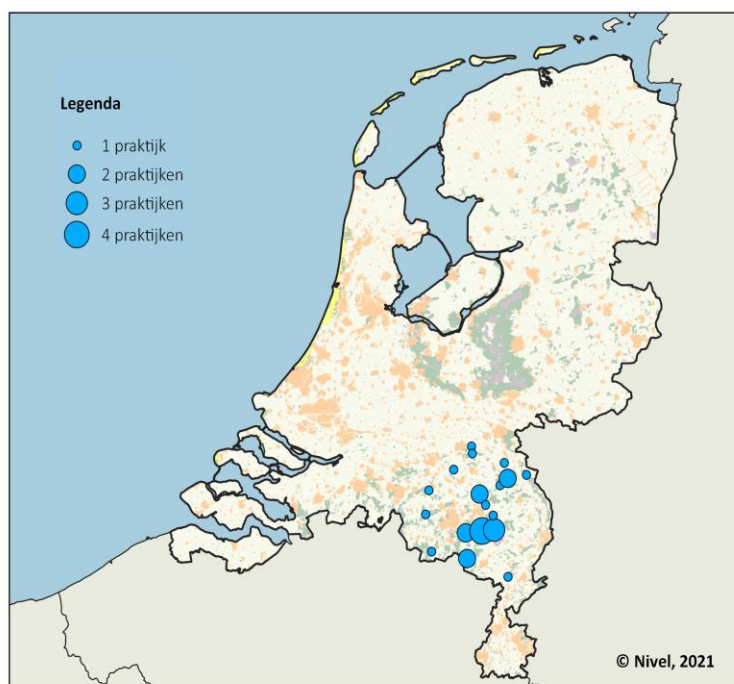
Aanpak

Voor de actualisering zijn gegevens uit de jaren 2017-2019 gebruikt van patiëntendossiers van 27 huisartspraktijken in het oostelijke deel van Noord-Brabant en het noordelijke deel van Limburg, met per jaar gemiddeld meer dan 110.000 patiënten: zie kaartje.

Figuur 1

Veehouderij en Gezondheid Omwonenden (VGO), studiegebied

2017-2019



Daarnaast zijn gegevens gebruikt van 19 controlepraktijken in landelijke gebieden met geen/zeer weinig intensieve veehouderij, verspreid door heel Nederland (hoewel het dus niet om één gebied gaat spreken we verder in dit rapport van 'het controlegebied'). In alle gevallen gaat het om huisartspraktijken uit plaatsen met minder dan 30.000 inwoners. Bij de deelnemende huisartspraktijken werd de kwaliteit van de registratie vooraf gecheckt. De aanwezigheid van veehouderijen in het onderzoeksgebied is bepaald met behulp van het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie met gegevens uit 2018. In dit project is zorgvuldig omgegaan met de privacy van de patiënten en is aan de wettelijke eisen voldaan. De verschillende gegevensbestanden zijn door een 'Trusted Third Party' (TTP) gekoppeld en de gegevens zijn gepseudonimiseerd voordat ze naar de onderzoekers zijn verzonden.

In dit project werden diverse methoden van analyseren gebruikt (bijlage B en Smit et al, 2019, Post et al, 2019). In één methode worden twee gebieden vergeleken (Noord-Brabant/Limburg met het landelijke controlegebied) in een ecologische (gebieds-)analyse. Bij de andere typen regressieanalyses wordt de woonafstand tot veehouderijen (geit- en pluimveehouderijen) op

verschillende manieren gerelateerd aan het optreden van longontsteking (binnen Noord-Brabant en Limburg).

Een bijzondere focus ligt op temporele aspecten van longontsteking: de maandelijkse incidentie in het onderzoeksgebied wordt vergeleken met die van het controlegebied voor zes jaren. Verwacht wordt dat er in zijn algemeenheid meer longontstekingen worden gediagnosticeerd in perioden als het influenza-seizoen (november-maart), maar dat het verschil tussen onderzoeksgebied en controlegebied juist in andere maanden zou kunnen afwijken van de jaargemiddelde verhoging. In de nabije omgeving van geitenhouderijen zouden factoren gerelateerd aan bedrijfsvoering zoals het lammerseizoen (februari-mei) daarbij een rol kunnen spelen.

Ook wordt onderzocht of de incidentie van longontsteking verschilt per maand als iemand binnen een bepaalde straal van een geiten-/pluimveehouderij woont, in vergelijking met de bewoners in het onderzoeksgebied die verder weg wonen.

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Het onderzoeksgebied betreft het oosten van de provincie Noord-Brabant en het noorden van de provincie Limburg. Tabel 1 geeft een overzicht van de totale populatie in het onderzoeks- en controlegebied. De twee groepen zijn goed vergelijkbaar qua verdeling van demografische kenmerken zoals leeftijd en geslacht (zie gegevens onder Tabel 1). In februari 2018 was een relatief grote 'griepgolf', met bijgevolg meer longontstekingen.

Met de in tabel 1 genoemde getallen wordt de ecologische (gebieds-)vergelijking uitgevoerd. Ter vergelijking: in 2019 is de landelijke prevalentie van longontsteking, inclusief inwoners van steden met meer dan 30.000 inwoners 16.1/1000 per jaar, ofwel 1.61 in de tabel (NIVEL 2019).

Tabel 1 Overzicht van het aantal unieke patiënten en huisartspraktijken in het onderzoeks- en controlegebied per jaar (meegenomen in de analyses voor de ecologische vergelijking) en de prevalenties van longontsteking.

Jaar	Aantal patiënten in het onderzoeksgebied (n praktijken)	Prevalentie (%) longontsteking	Aantal patiënten in het controlegebied (n praktijken)	Prevalentie (%) longontsteking
2017	117.576 (27)	1.94	58.671 (19)	1.52
2018	109.947 (26)	2.13	47.090 (16)	1.57
2019	113.154 (25)	1.87	55.338 (18)	1.39

Onderzoeksgebied (2017; 2018; 2019): Percentage vrouwen: 49.4%; 49.3%; 49.4. Gemiddelde leeftijd: 43.5 (SD 23.4); 43.8 (SD 23.5); 43.8 (SD 23.6). Percentage kinderen (0-14jaar): 14.3%; 14.1%; 14.2%. Percentage ouderen (65+): 21.6%; 22.3%; 22.5%.

Controlegebied (2017; 2018; 2019): Percentage vrouwen: 49.6%; 49.5%; 49.4%. Gemiddelde leeftijd: 42.8 (SD 23.4); 43.2 (SD 23.6); 43.3 (SD 23.5). Percentage kinderen (0-14 jaar): 15.0%; 14.7%; 14.5%. Percentage ouderen (65+): 20.7%; 21.5%; 21.5%.

Bij de analyses over woonafstand wordt uitsluitend de populatie in het onderzoeksgebied gebruikt, en worden (iets) minder patiënten meegenomen, mede afhankelijk van analysekeuzes en de beschikbaarheid van adresgegevens en ook rekening houdend met de volledigheid/kwaliteit van geregistreerde gegevens. Net als in eerder VGO onderzoek wordt er alleen gekeken naar blootstelling aan veehouderijbedrijven in de omgeving, en niet naar beroepsmatige blootstelling.

In tabel 2 staan demografische kenmerken van de onderzoekspopulatie in Noord-Brabant en Limburg. Het gegevensbestand voor deze afstandsanalyses bevatte patiënten van (in totaal) 26 huisartspraktijken: 85.912 volwassenen (ouder dan 18 jaar in 2019) en 17.163 kinderen voor de driejaarsperiode. Tabel 3 laat de woonafstand zien tot dichtstbijzijnde geitenhouderijen in het onderzoeksgebied. Bijna eenderde van de mensen woont binnen twee kilometer van een geitenhouderij. Dat is iets meer dan tweederde van een pluimveehouderij (bijlage, tabel C2).

Tabel 2 Demografische kenmerken van de onderzoekspopulatie in de blootstelling-longontsteking analyses.*

Kenmerk	
Populatie in 2017 (N praktijken)*	102.905 (26)
Populatie in 2018 (N praktijken)*	93.223 (24)
Populatie in 2019 (N praktijken)*	90.872 (23)
Vrouwen (%)	50.819 (49,3)
Leeftijd (gem, SD)**	45,6 (23,3)
Leeftijdscategorie (%) **	
=<18 jaar	17.163 (16,7)
19< = < 65 jaar	60.630 (58,8)
=>65 jaar	25.282 (24,5)

*Exclusief mensen die in datzelfde jaar zijn geboren (nieuwgeborenen).

** Leeftijd in 2019.

Tabel 3 Aantal en percentage personen in de onderzoekspopulatie (voor de hele periode 2017-2019) met aanwezigheid van geitenhouderij binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres.

	Noord-Brabant en Limburg (n=103075)	
	Aantal	%
Geitenhouderij		
2000m	31.853	30,9
1000m	7.250	7,0
500m	914	0,9

Ecologische vergelijking

In tabel 4 zijn voor drie achtereenvolgende jaren de verschillen weergegeven tussen prevalenties van longontsteking in het onderzoeksgebied en in het controlegebied. In het onderzoeksgebied wordt voor de hele driejaarsperiode ongeveer 40% (met een odds ratio van 1,37) meer longontsteking gediagnosticeerd. Op basis van alle leeftijden komt longontsteking in alle jaren significant vaker voor ($p < 0,05$). Vergeleken met de eerdere update in VGO-III in Brabant en Limburg over de jaren 2014-16 (IJzermans et al, 2018) lijken de jaarlijkse OR's nu wat lager: van 1,53 naar 1,37 voor de totale groep, maar het beeld past nog goed in de variatie over de jaren (zie de overlap in de betrouwbaarheidsintervallen).

Tabel 4 Verschillen (OR, 95% BI) in prevalentie van longontsteking tussen onderzoeksgebieden en controlegebieden (significante verschillen zijn dikgedrukt). In de totaalkolom gaat het om een drie-jaars prevalentie.

	2017	2018	2019	2017-2019
Aandoening				
Longontsteking ¹	1,32 (1,05 – 1,64)	1,39 (1,13 – 1,71)*	1,31 (1,03 – 1,67)	1,37 (1,11 – 1,69)*
Longontsteking bij kinderen ²	1,59 (1,04 – 2,43)	1,53 (0,95 – 2,47)	1,61 (0,95 – 2,73)	1,81 (1,20 – 2,73)*
Longontsteking bij ouderen ³	1,32 (1,05 – 1,66)	1,32 (1,08 – 1,61)*	1,31 (1,00 – 1,71)	1,35 (1,08 – 1,68)*

¹Totale steekproef, ²0-14 jaar, ³≥65 jaar.

Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur.

* p<0,01

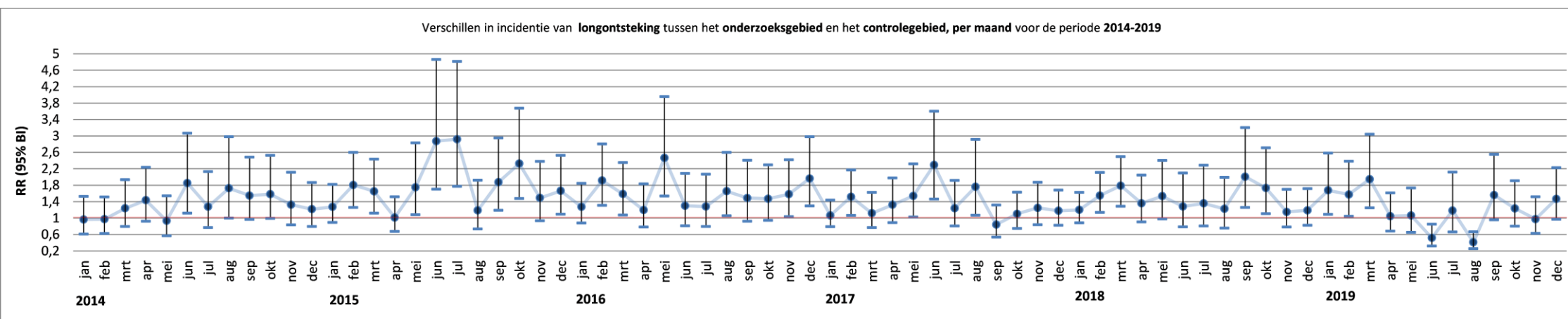
Naast longontsteking worden in deze gebiedsvergelijking additionele gezondheidsuitkomsten verkend: vooral gastro-enteritis en influenza worden vaker gezien in het onderzoeksgebied, waarvan in 2018 statistisch significant (tabel C1 in de bijlage). Bronchiëctasieën komen significant vaker voor (in 2017 en 2018) in het onderzoeksgebied, zoals ook het geval was in Gelderland, Utrecht en Overijssel (Smit et al., 2019). De prevalentie van andere chronische aandoeningen van de luchtwegen zoals astma en COPD verschilt niet significant van die van het controlegebied. De significante gebiedsverschillen in de prevalentie van het vertigosyndroom blijven opvallend consistent over de jaren, in lijn met de vorige onderzoeken in verschillende gebieden met veel veehouderijen.

Verkenning van temporele aspecten voor een uitgebreide periode (2014-2019), op basis van de ecologische vergelijking

Er worden incidenties ('nieuwe gevallen') van longontsteking en andere relevante (in principe acute) symptomen/aandoeningen gepresenteerd voor een periode van zes jaar (2014-2019), waarbij de incidenties in het onderzoeksgebied (in Noord-Brabant en Limburg) zijn vergeleken met die van het controlegebied op maandniveau. De resultaten worden weergegeven als zogenaamde relatieve risico's (RRs) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI).

Figuur 2 laat zien dat longontsteking in het onderzoeksgebied in vrijwel alle maanden vaker voorkomt dan in het controlegebied (bij geen verschil is RR=1, gemarkeerd door de rode lijn in de figuur). In vier van de zes onderzochte jaren (niet in 2014 en 2017) is de associatie statistisch significant in de maanden februari en maart. In de andere maanden van het griepseizoen (november – januari) is de associatie minder sterk (zie ook figuur 3 waarin ter illustratie de verschillen worden getoond voor influenza, waarvan longontsteking een complicatie kan zijn). Buiten het winter-(influenza)seizoen is er (vrijwel) steeds meer longontsteking in het onderzoeksgebied, maar de aantallen zijn kleiner. Voor een gedetailleerd overzicht van de relatieve risico's en 95% betrouwbaarheidsintervallen per maand per jaar zie voetnoot onder Figuur 2. In de figuren 4, 5 en 6 is te zien dat luchtwegklachten het hele jaar vaker voorkomen in het onderzoeksgebied (figuur 4), maar zelden statistisch significant. Daarbij gaat het eerder om het symptoom benauwdheid (figuur 5) dan om het symptoom hoesten (figuur 6).

Figuur 2



RRs (95% BI; statistisch significant vetgedrukt):

2014: jan: 0,96 (0,61 – 1,53); feb: 0,97 (0,62 – 1,51); mrt: 1,24 (0,79 – 1,93); apr: 1,43 (0,92 – 2,23); mei: 0,93 (0,57 – 1,54); jun: **1,85** (1,12 – 3,06); jul: 1,28 (0,76 – 2,13); aug: **1,72** (1,00 – 2,98); sep: 1,55 (0,96 – 2,48); okt: 1,58 (0,99 – 2,52); nov: 1,32 (0,83 – 2,11); dec: 1,22 (0,79 – 1,86).

2015: jan: 1,27 (0,89 – 1,82); feb: **1,80** (1,25 – 2,59); mrt: **1,65** (1,12 – 2,43); apr: 1,01 (0,67 – 1,52); mei: **1,75** (1,08 – 2,83); jun: **2,87** (1,70 – 4,86); jul: **2,92** (1,77 – 4,81); aug: 1,19 (0,73 – 1,92); sep: **1,87** (1,19 – 2,95); okt: **2,32** (1,47 – 3,67); nov: 1,49 (0,93 – 2,38); dec: **1,66** (1,09 – 2,52).

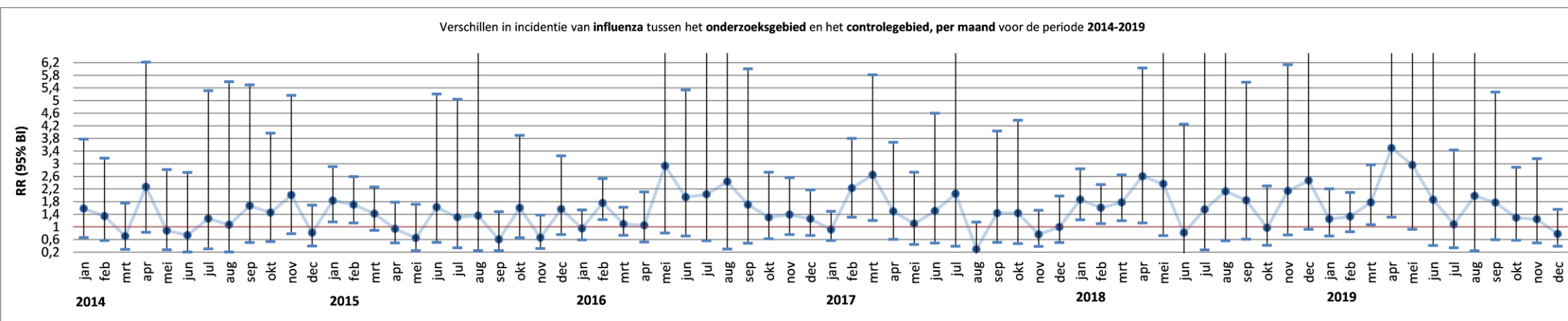
2016: jan: 1,27 (0,88 – 1,84); feb: **1,91** (1,31 – 2,80); mrt: **1,58** (1,07 – 2,35); apr: 1,19 (0,78 – 1,83); mei: **2,46** (1,53 – 3,95); jun: 1,30 (0,81 – 2,08); jul: 1,28 (0,79 – 2,07); aug: **1,65** (1,05 – 2,60); sep: 1,49 (0,92 – 2,40); okt: 1,47 (0,94 – 2,29); nov: **1,58** (1,03 – 2,42); dec: **1,96** (1,29 – 2,98).

2017: jan: 1,06 (0,79 – 1,43); feb: **1,52** (1,06 – 2,17); mrt: 1,12 (0,77 – 1,63); apr: 1,32 (0,89 – 1,97); mei: **1,54** (1,02 – 2,32); jun: **2,29** (1,46 – 3,60); jul: 1,24 (0,80 – 1,91); aug: **1,76** (1,07 – 2,91); sep: 0,84 (0,54 – 1,32); okt: 1,10 (0,75 – 1,63); nov: 1,25 (0,83 – 1,87); dec: 1,18 (0,82 – 1,68).

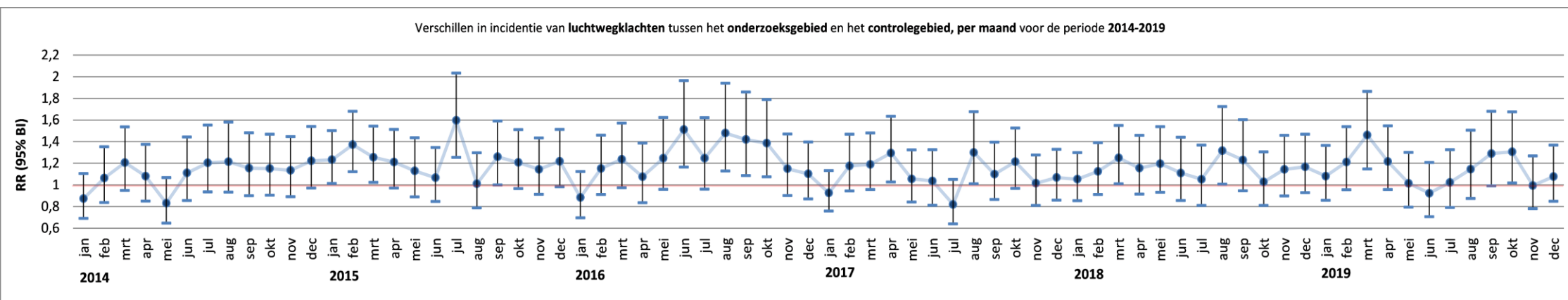
2018: jan: 1,20 (0,88 – 1,62); feb: **1,55** (1,14 – 2,11); mrt: **1,79** (1,28 – 2,49); apr: 1,36 (0,90 – 2,04); mei: 1,53 (0,98 – 2,40); jun: 1,28 (0,78 – 2,09); jul: 1,36 (0,81 – 2,28); aug: 1,22 (0,75 – 1,99); sep: **2,01** (1,26 – 3,20); okt: **1,73** (1,10 – 2,71); nov: 1,15 (0,78 – 1,69); dec: 1,19 (0,82 – 1,71).

2019: jan: **1,67** (1,09 – 2,58); feb: **1,57** (1,04 – 2,38); mrt: **1,94** (1,24 – 3,03); apr: 1,05 (0,68 – 1,61); mei: 1,06 (0,65 – 1,73); jun: **0,52** (0,31 – 0,85); jul: 1,18 (0,66 – 2,12); aug: **0,41** (0,25 – 0,66); sep: 1,56 (0,95 – 2,55); okt: 1,24 (0,80 – 1,91); nov: 0,97 (0,62 – 1,52); dec: 1,47 (0,97 – 2,22).

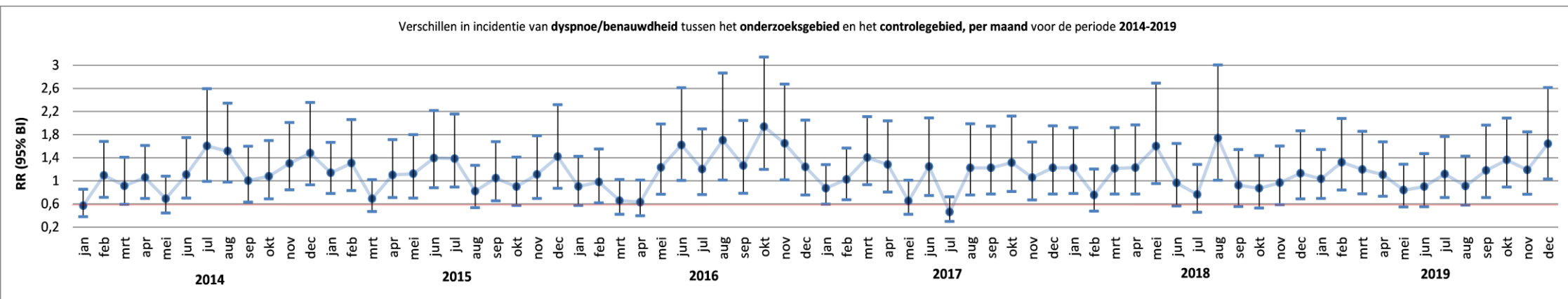
Figuur 3



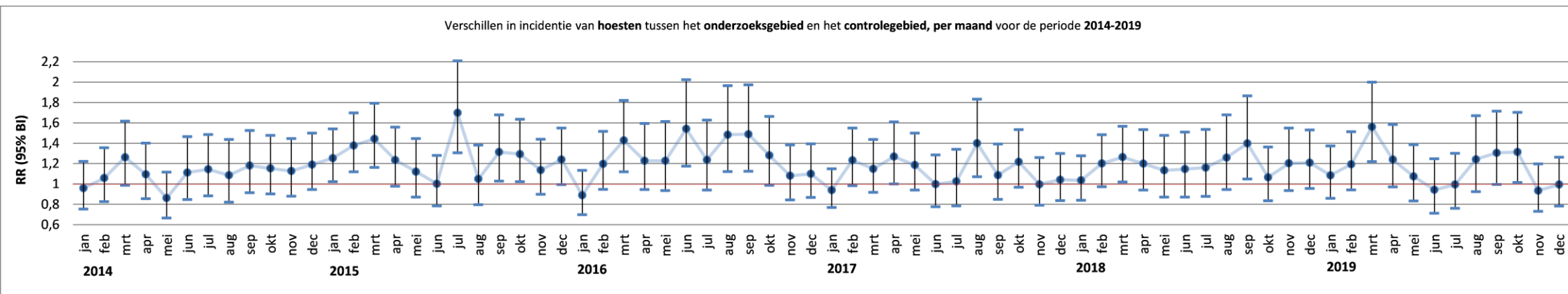
Figuur 4



Figuur 5

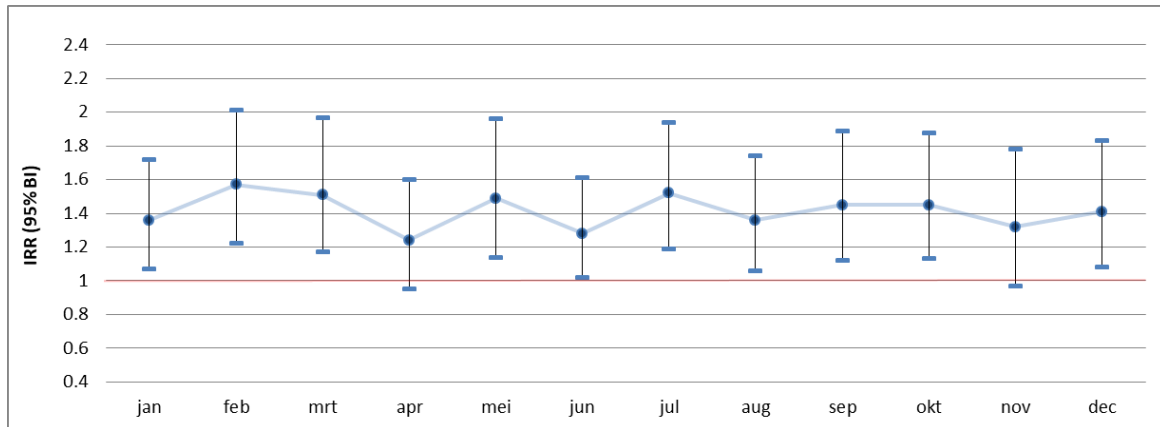


Figuur 6



Om meer 'power' te hebben bij de statistische analyses en om de robuustheid van de schattingen te verhogen van de verschillen tussen VGO-gebied en controlegebied zijn extra analyses uitgevoerd. Hierbij zijn de verschillen in incidenties van longontsteking tussen VGO-gebied en controles (ecologische vergelijking) voor de hele periode 2014-2019, opgesplitst per maand (aantal keer dat R81 bij de huisarts werd gepresenteerd voor alle zes januari 's samen, voor alle zes februari 's samen, enzovoort). Een geval van longontsteking is in deze analyse gedefinieerd als het hebben van longontsteking tijdens de betreffende maand in minstens één van de zes jaren.

Figuur 7 *Versillen in zesjaarsincidentie (periode 2014-19) van longontsteking tussen het onderzoeksgebied en het controlegebied, opgesplitst per maand.*



In figuur 7 is bij een grotere power duidelijk te zien dat er in tien maanden van het jaar statistisch significant meer longontsteking voorkomt in het VGO-gebied; in april (IRR 1,24 BI 0,95-1,60) en november (IRR 1,32 BI 0,97-1,78) niet significant. In februari (IRR 1,57 BI 1,22-2,01), maart (IRR 1,51 BI 1,17-1,97), mei (IRR 1,49 BI 1,14-1,96) en juli (IRR 1,52 BI 1,19-1,94) zijn de effecten/risico ratio's het grootst.

Woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen

In Tabel 5 staan de associaties weergegeven tussen de aanwezigheid van geitenhouderijen binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en het vóórkomen van longontsteking in 2017-2019 bij inwoners van het onderzoeksgebied (in Noord-Brabant en Limburg). In lijn met vorige onderzoeken zijn de OR's het meest verhoogd binnen de 500m-straal van een geitenhouderij. Vergeleken met een eerdere periode (2014-2016; IJzermans et al, 2018) is de associatie met pluimveehouderijen nu weer statistisch significant (zie tabellen C3 en C4 in bijlage C). Tabel C3 (bijlage) toont de associaties voor de afzonderlijke jaren. Deze associaties vertonen over het algemeen geen opvallende fluctuaties over de drie opeenvolgende jaren en zijn in achtereenvolgend onderzoek dan weer wel, dan weer niet statistisch significant.

Tabel 5 Associaties, op basis van alle leeftijden en ook gestratificeerd naar volwassenen en kinderen, tussen de aanwezigheid van geitenhouderijen binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking in 2017-2019 (OR (95% BI)) geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse (significante verschillen zijn dikgedrukt).

	Buffer		
ALLE LEEFTIJDEN	500	1000	2000
Logistische regressie ¹	1,35 (1,00 – 1,84)	1,20 (1,07 – 1,35)	1,13 (1,06 – 1,21)
Multilevel ²	1,18 (0,86 – 1,61)	0,98 (0,86 – 1,11)	1,07 (0,98 – 1,17)
Meta-analyse ³	1,38 (1,00 – 1,90)	0,99 (0,85 – 1,15)	1,06 (0,96 – 1,17)
VOLWASSENEN (leeftijd>18 jaar)	500	1000	2000
Logistische regressie ¹	1,28 (0,92 – 1,79)	1,22 (1,08 – 1,38)	1,15 (1,08 – 1,24)
Multilevel ²	1,12 (0,80 – 1,58)	1,00 (0,87 – 1,14)	1,10 (1,00 – 1,21)
Meta-analyse ³	1,42 (0,93 – 2,17)	1,02 (0,87 – 1,19)	1,10 (0,99 – 1,22)
KINDEREN (leeftijd=<18 jaar ⁴)	500	1000	2000
Logistische regressie ¹	1,99 (0,92 – 4,32)	1,00 (0,67 – 1,48)	0,92 (0,74 – 1,16)
Multilevel ²	1,76 (0,80 – 3,88)	0,79 (0,52 – 1,21)	0,82 (0,62 – 1,09)
Meta-analyse ³	2,64 (1,14 – 6,08)	0,98 (0,62 – 1,56)	0,86 (0,60 – 1,24)

¹Gecorrigeerd voor een pluimveehouderij binnen 2000 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur.

²Gecorrigeerd voor een pluimveehouderij binnen 2000 meter, leeftijd, geslacht, registratieduur en huisartsenpraktijk als random intercept.

³Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartspraktijken (gecorrigeerd voor een pluimveehouderij binnen 2000 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur).

⁴Omdat we de leeftijd per 2019 bepaalden is 18 jaar als leeftijdsgrens genomen.

Figuur 8 laat de meta-analyse zien van de associaties tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 8a) 500m, 8b) 1000m en 8c) 2000m van het woonadres en de prevalentie van longontsteking in 2017-2019. Een aantal praktijken kon niet meegenomen worden in de meta-analyse vanwege het te geringe aantal patiënten dat binnen een bepaalde straal van een geitenhouderij woont.

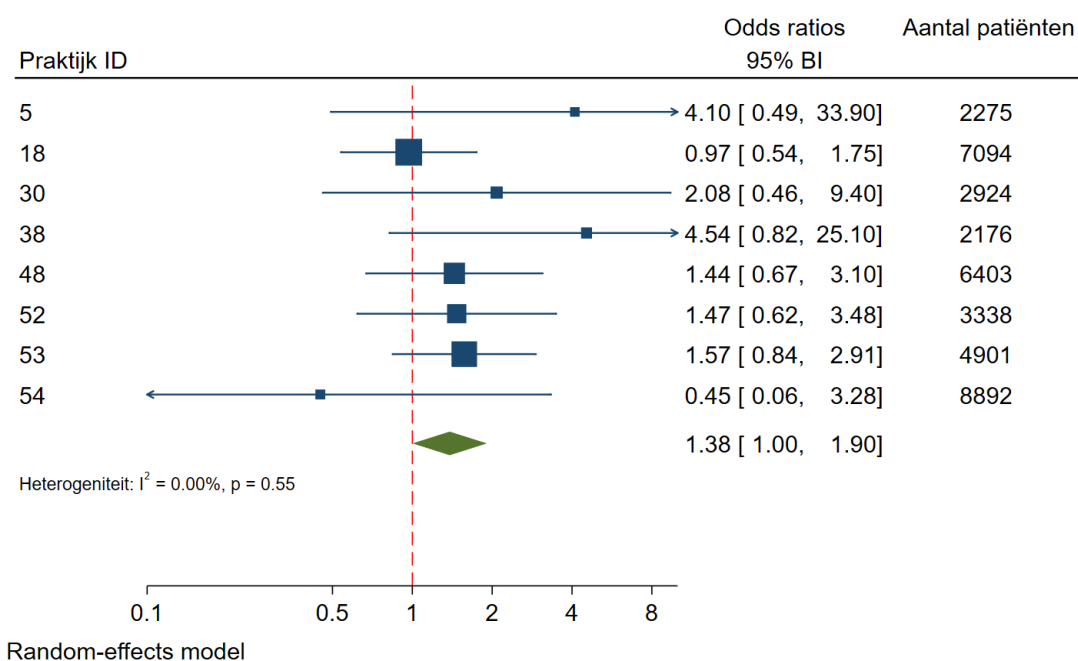
Bij zes van de acht huisartspraktijken in de meta-analyse voor 500m (Figuur 8a) is een positieve associatie te zien (OR groter dan 1). De gecombineerde effectschatting voor alle geïncludeerde praktijken is statistisch significant (OR 1,38; 95%BI 1,005-1,90). Er is geen significante heterogeniteit voor de afzonderlijke effectschattingen van de huisartspraktijken in het onderzoeksgebied (I²=0%). De verschillen in de OR's tussen praktijken zijn dus niet groter dan door toeval te verwachten is (zie uitleg pagina 29).

De meta-analyse voor 1000m (Figuur 8b) laat voor evenveel huisartspraktijken een positieve als een negatieve associatie zien; bij acht van de 14 huisartspraktijken is er een positieve associatie. De gecombineerde effecten laten geen effect zien (OR 0,99; 95%BI 0,85-1,15), en er is geen significante heterogeniteit.

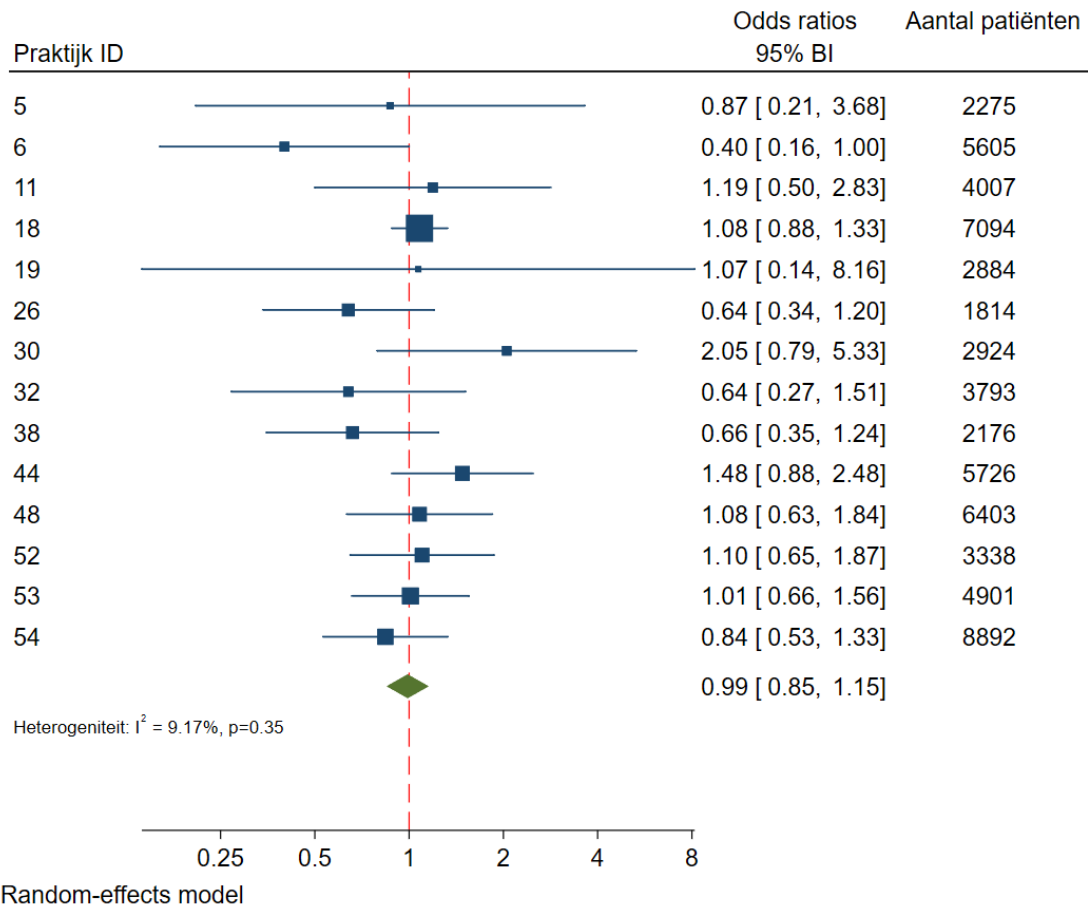
Bij 10 van de 19 huisartspraktijken in de meta-analyses voor 2000m (Figuur 8c) is de associatie positief. De gecombineerde effectschatting was ook positief maar niet significant (OR 1,06; 95%BI 0,96-1,17). Er was weer geen significante heterogeniteit.

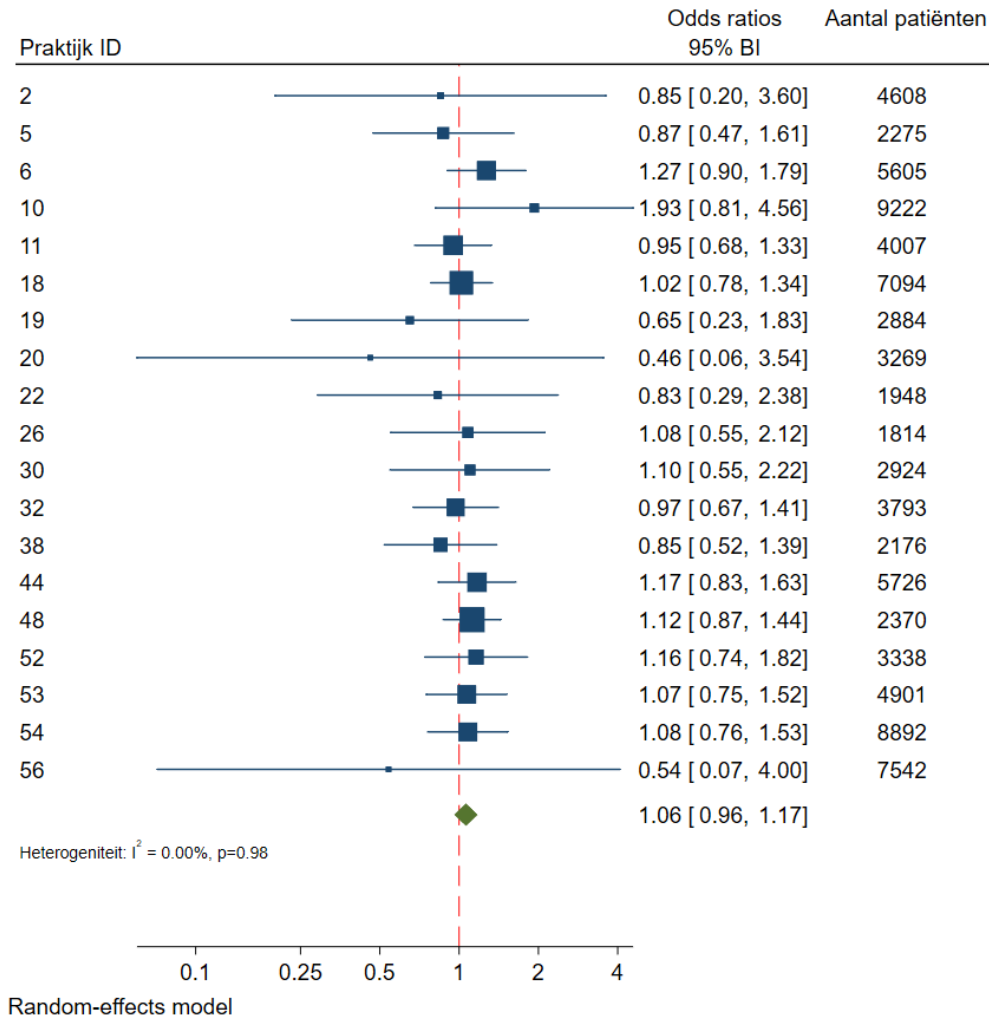
Figuur 8 Meta-analyse van de logistische regressie voor individuele huisartspraktijken het onderzoeksgebied. De associaties zijn weergegeven tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van **a)** 500m, **b)** 1000m en **c)** 2000m van het woonadres en longontsteking in 2017-2019 (OR (95% BI)) voor de gehele onderzoekspopulatie, gecorrigeerd voor een pluimveehouderij binnen 2000 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur. De ruit geeft het 95%BI weer van de gecombineerde effectschattingen. De grootte van het vierkant van de individuele effectschatting geeft aan in welke mate deze bijdraagt aan het gecombineerde effect en is afhankelijk van de nauwkeurigheid van de schatting.

8A



8B

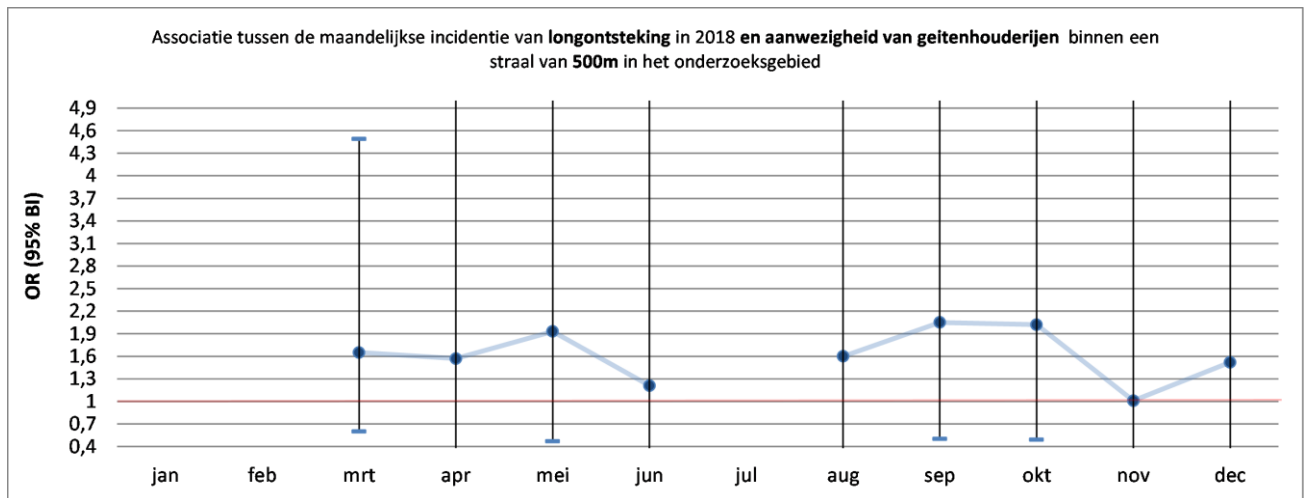




Temporele aspecten van de associatie tussen aanwezigheid geitenhouderijen en het voorkomen van longontsteking

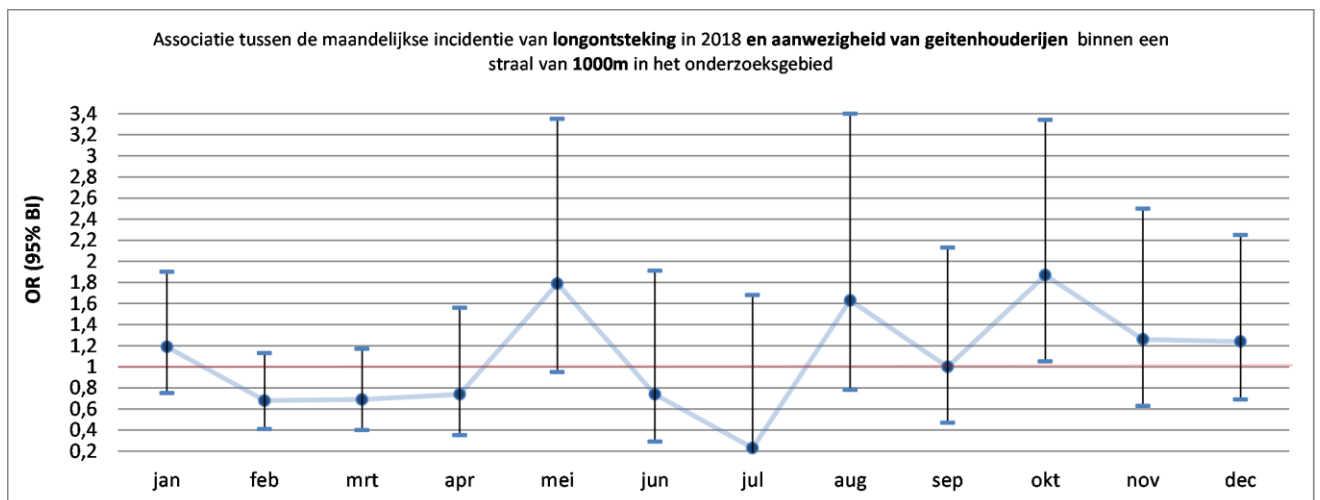
De figuren 9a-c laten de associatie tussen longontsteking en geitenhouderij zien voor de bekende drie afstanden. Voor 500 meter (figuur 9a) zijn er te weinig waarnemingen om conclusies te trekken, zoals is te zien aan de brede betrouwbaarheidsintervallen en het ontbreken van voldoende gegevens in drie maanden. Voor 1000 meter (figuur 9b) is er een negatieve associatie in de maanden februari en maart. Alleen in oktober zijn er significant meer longontstekingen binnen 1000 meter. Binnen 2000 meter (figuur 9c) worden geen significante associaties gevonden.

Figuur 9 A



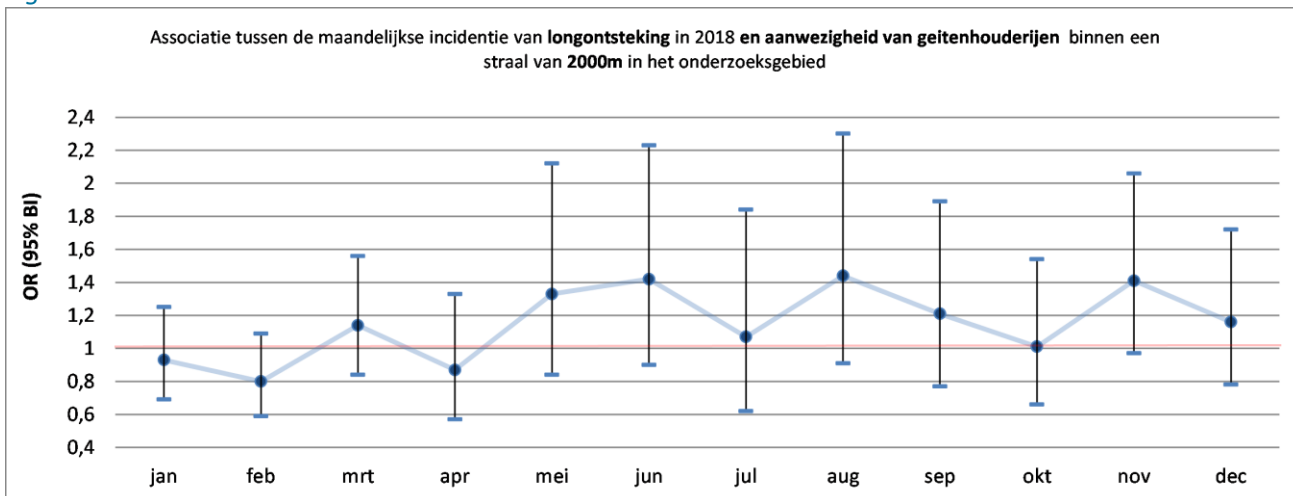
ORs (95% BI): jan, feb en jul: onvoldoende waarnemingen om OR te kunnen schatten; mrt: 1,65 (0,60 – 4,49); apr: 1,57 (0,38 – 6,44); mei: 1,93 (0,47 – 7,95); jun: 1,21 (0,16 – 8,81); aug: 1,60 (0,22 – 11,5); sep: 2,05 (0,5 – 8,4); okt: 2,02 (0,49 – 8,33); nov: 1,01 (0,14 – 7,3); dec: 1,52 (0,37 – 6,22).

Figuur 9 B



ORs (95% BI): jan: 1,19 (0,75 – 1,90); feb: 0,68 (0,41 – 1,13); mrt: 0,69 (0,40 – 1,17); apr: 0,74 (0,35 – 1,56); mei: 1,79 (0,95 – 3,35); jun: 0,74 (0,29 – 1,91); jul: 0,23 (0,03 – 1,68); aug: 1,63 (0,78 – 3,40); sep: 1,00 (0,47 – 2,13); okt: 1,87 (1,05 – 3,34); nov: 1,26 (0,63 – 2,50); dec: 1,16 (0,78 – 1,72).

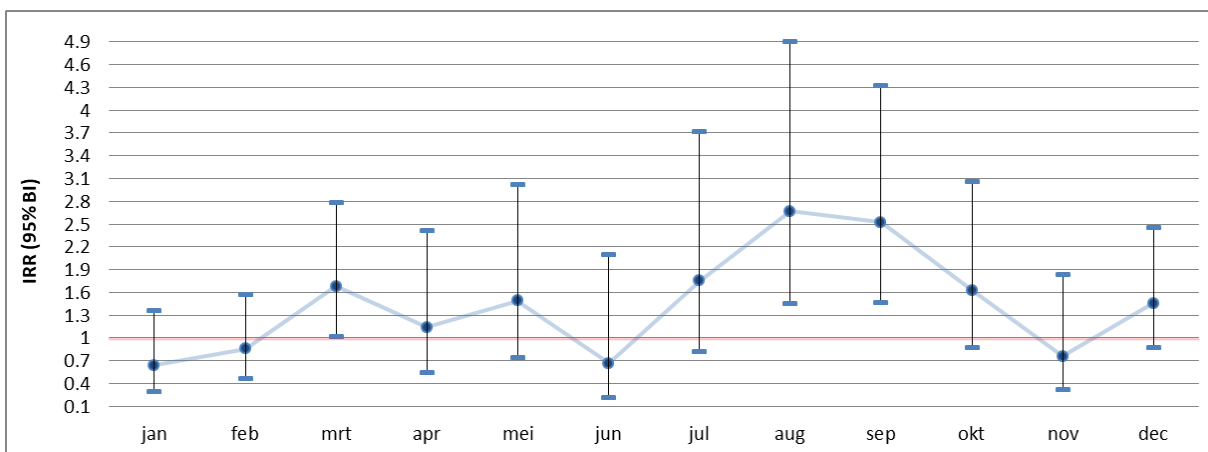
Figuur 9C



ORs (95% BI): jan: 0,93 (0,69 – 1,25); feb: 0,80 (0,59 – 1,09); mrt: 1,14 (0,84 – 1,56); apr: 0,87 (0,57 – 1,33); mei: 1,33 (0,84 – 2,12); jun: 1,42 (0,90 – 2,23); jul: 1,07 (0,62 – 1,84); aug: 1,44 (0,91 – 2,30); sep: 1,21 (0,77 – 1,89); okt: 1,01 (0,66 – 1,54); nov: 1,41 (0,97 – 2,06); dec: 1,16 (0,78 – 1,72).

Ook hier zijn nadere analyses gedaan om meer ‘power’ te hebben bij de statistische analyses en om de robuustheid van de schattingen te verhogen over de associaties tussen woonafstand en het vóórkomen van longotstekingen. Voor de hele periode 2014-2019 zijn de zesjaarsincidenties opgesplitst per maand (aantal keer dat R81 bij de huisarts werd gepresenteerd voor alle zes januari’s samen binnen een bepaalde buffer, voor alle zes februari’s samen in een bepaalde buffer, enzovoort). We presenteren hier de figuur over de resultaten bij maximaal 500 meter afstand.

Figuur 10 Associatie tussen de maandelijkse incidentie van longotsteking voor de hele periode 2014-2019 en aanwezigheid van geitenhouderijen binnen een straal van 500m in het onderzoeksgebied



Voor drie maanden is er een statistisch significante associatie: maart (IRR 1,68 95%BI 1,02-2,78), augustus (IRR 2,67 95%BI 1,45-4,90) en september (IRR 2,52 95%BI 1,47-4,32). Binnen de straal van 1000 meter en die van 2000 meter werden geen statistisch significante associaties op maandbasis gevonden. Het effect van geiten op korte afstand van de woning geldt vooral buiten het griepseizoen.

Conclusies

Uit dit onderzoek kan, op basis van de meest recent beschikbare gegevens (2017-2019), geconcludeerd worden dat de associatie tussen wonen in de nabijheid van een geitenhouderij en het vóórkomen van longontsteking in het oosten van Noord-Brabant en het noorden van Limburg in lijn is met de eerder gevonden associaties in deze regio's en ook in andere onderzoeksgebieden zoals Gelderland, Overijssel en Utrecht.

De prevalentie en incidentie van longontsteking blijft consistent hoger in het onderzoeksgebied in vergelijking met andere landelijke gebieden zonder, of met veel minder veehouderijen. Dit geldt ook voor de bewoners binnen de 500m-straal van een geitenhouderij, zij het niet significant op basis van alle analyses (de buffers van 1000 en 2000 meter blijken in de jaren 2017-2019 niet geassocieerd met longontsteking). Over het algemeen zijn de effectschattingen wat kleiner in vergelijking met het vorige onderzoek in Noord-Brabant en Limburg. Hoewel per onderzoeksperiode niet steeds dezelfde huisartspraktijken werden gebruikt en dus ook niet dezelfde mensen geeft een overzicht van de OR's over de jaren een vrij stabiel, consistent beeld (tabel 6). In het studiegebied komt tussen 26 en 60% meer longontsteking voor dan in het controlegebied.

Tabel 6 OR's, ecologische vergelijking studiegebied – controlegebied, voor longontsteking, over 10 jaren (99% BI; bij 95% BI zijn alle jaren statistisch significant).

Jaar	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
OR	1,56	1,26	1,29	1,50	1,45	1,58	1,60	1,32	1,39	1,31
BI	0,99-2,47	0,88-1,80	0,95-1,75	1,03-2,17	1,00-2,10	1,09-2,30	1,13-2,28	1,05-1,64	1,13-1,71	1,03-1,67

Statistisch significante associaties zijn geobserveerd tussen het vóórkomen van longontsteking en wonen in de nabijheid van pluimveehouderijen in 2017 en 2019 op basis van de basisregressiemodellen, maar na multilevel correctie zijn die associaties verdwenen.

De verkenning van de temporele aspecten laat zien dat in alle *jaren* pneumonie vaker voorkomt in het onderzoeksgebied, vergeleken met het controlegebied. Als de jaren worden uitgesplitst naar maanden dan is de associatie tussen wonen in het onderzoeksgebied of in het controlegebied en het vóórkomen van longontsteking voor alle zes jaren samen voor tien *maanden* van het jaar statistisch significant; alleen niet voor april en november, maar het verschil in de effectschatting tussen alle maanden is gering (1,24 tot 1,57).

In de maand februari was de associatie tussen longontsteking en wonen in het onderzoeksgebied in vijf van de zes *jaren* statistisch significant ten opzichte van wonen in het controlegebied. In maart, mei en augustus ging het om de helft van de jaren. Weer uitgesplitst naar *maanden* is de associatie relatief het sterkst in februari, maart, mei en juli, maar lijkt het effect het gehele jaar aanwezig. Er kan dus niet worden gesteld dat longontsteking in het onderzoeksgebied alleen relatief vaker voorkomt in de winter/in het 'griepseizoen' (longontsteking is vaak een complicatie van influenza); dan zouden de maanden november, december en januari ook meer afwijkende 'effect schattingen' moeten laten zien en de maanden mei en juli niet. Bovendien zien we weinig 'extra effect' in de maanden begin 2018 toen er een influenza-epidemie heerste. In eerdere VGO-rapporten (IJermans et al, 2018, Smit et al, 2019) werd al duidelijk dat het effect van geitenhouderijen in de nabijheid van woningen op gezondheid, in het bijzonder longontsteking, slechts een klein deel uitmaakt van de verklaring voor de gebiedsverschillen. Dat het weinig uitmaakt naar welke maand van het jaar wordt gekeken, hangt mogelijk samen met de jaarrond relatief hoge luchtvervuiling in het onderzoeksgebied. Op basis van de analyses over woonafstanden (500 meter) tot geitenhouderijen

worden geen aanwijzingen gevonden voor een sterkere associatie tijdens het griep- of lammerseizoen. Het effect lijkt vooral in de zomer toe te nemen, al wordt interpretatie bemoeilijkt door de brede betrouwbaarheidsintervallen.

Dit onderzoek levert geen informatie over de specifieke oorzaak van de geobserveerde verschillen en associaties. Andere lopende onderzoeken (bijv. prospectieve studie bij bewoners met longontsteking) binnen het VGO-III project zullen hier uitsluitsel over moeten geven. In deze deelprojecten kan verder worden nagegaan of samenhang met bedrijfsvoering kan worden aangetoond.

Sterke en zwakke punten

Er zijn in dit onderzoek verschillende analysemethoden gebruikt, met ieder voor- en nadelen die in eerdere rapporten uitvoerig zijn besproken (IJzermans et al 2018, Smit et al 2019); gezamenlijk vormen zij een krachtig instrument. Verder werd voor het eerst verkend hoe de incidentie van longontsteking en andere relevante aandoeningen varieert binnen een bepaald jaar en over een aantal jaren. Aan dit onderzoek heeft daarnaast een groter aantal praktijken deelgenomen in het studiegebied dan eerder.

Alle Nederlandse huisartsen werken geautomatiseerd met behulp van een HIS (HuisartsInformatieSysteem) en iedere huisarts maakt bij de registratie van (o.a.) symptomen en aandoeningen gebruik van hetzelfde classificatiesysteem (ICPC). Huisartsen die deelnemen aan Nivel Zorgregistraties (NZR) worden getest op de kwaliteit van registreren die aan bepaalde minimumeisen (per periode) moet voldoen.

Het werken met materiaal uit de huisartspraktijk heeft voor- en nadelen. Zo bestaan er verschillen tussen huisartsen in het benoemen van bepaalde condities bij een patiënt. Voor het huidige onderzoek is getracht zoveel mogelijk gegevens in kaart te brengen, met name van symptomen en ook van symptomen en aandoeningen die mogelijk verbonden zijn met andere ziekte-episodes, zoals longontsteking met COPD. Het is mogelijk dat er misclassificatie is van longontsteking, maar wij verwachten dat door nieuwe vormen van aanvullende diagnostiek (CRP, mobiele saturatiemeter) afscherming van acute bronchitis of een hoge luchtweginfectie beter mogelijk is (zie ook: IJzermans et al, 2018). Wij verwachten bovendien dat dit effect minder belangrijk zal zijn door het grote aantal deelnemende huisartsen.

Een ander nadeel van het gebruik van gegevens uit de huisartspraktijk is dat het, met uitzondering van geslacht en leeftijd, niet mogelijk is om te controleren voor de invloed van versturende variabelen, zoals rookgedrag en sociaaleconomische status (SES). Bij het IVG- en het VGO-I onderzoek werd destijds een vragenlijst gebruikt, waarbij de invloed van onder meer roken en SES op de specifieke bevindingen niet groot leek te zijn (Heederik & IJzermans. 2011, Freidl et al. 2017). Voordelen van het gebruik van gegevens uit de dossiers van huisartsen zijn onder meer dat het een grote steekproef betreft over meerdere jaren, dat patiënten geen last hebben van de gegevensverzameling, dat er geen invloed is van de herinnering van de patiënt of van selectie van patiënten/respondenten en dat het mogelijk is om kwetsbare subgroepen in beeld te brengen.

Dankwoord

Het onderzoek waarover hier wordt gerapporteerd maakt onderdeel uit van het VGO-III project (Veehouderij en Gezondheid Omwonenden). Dit project wordt gesubsidieerd door de ministeries van VWS en LNV en wordt gecoördineerd door het RIVM in de persoon van dr. Joke van der Giessen. Wij danken de huisartsen voor de bereidwilligheid om deel te nemen aan dit project. Elsbeth de Leeuw-Stravers, Erny Wentink danken wij voor de werving en Rodrigo Davids en Mark Nielen voor het binnenhalen van de data. Fares Al Hasan van het IRAS voerde de GIS-berekeningen uit, Anke Huss zorgde dat wij de bestanden kregen over veehouderijen in 2018 en Peter Spreeuwenberg heeft bijgedragen aan de analyses.

Referenties

IVG-VGO rapporten

Heederik DJJ, IJzermans CJ (red). Mogelijke effecten van intensieve veehouderij op de gezondheid van omwonenden (IVG). Utrecht: IRAS-UU/Nivel, 2011.

Maassen K, Smit LAM, Wouters I, van Duijkeren E, Janse I, Hagens Th, IJzermans CJ, van der Hoek W & Heederik DJJ. Veehouderij en omwonenden (VGO-1). Bilthoven: RIVM, 2016.

Hagens Th, Hoeksma P, de Rode Husman AM, Swart A, Wouters I. Veehouderij en omwonenden (VGO-2); aanvullende studies. Bilthoven: RIVM, 2017.

IJzermans CJ, Smit LAM, Heederik DJJ & Hagens Th (red). Veehouderij en gezondheid omwonenden III (VGO-3): longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen; actualisering van gegevens uit huisartspraktijken 2014-2016. Utrecht: Nivel, 2018.

Smit LAM, Huss A, Jacobs J, Baliatsas C, Dückers M, Boender G, McCarthy C, Hagens Th, IJzermans CJ & Heederik DJJ. Veehouderij en gezondheid omwonenden III (VGO-3): longontsteking in de nabijheid van geiten- en pluimveehouderijen in Gelderland, Overijssel en Utrecht. Utrecht: IRAS, 2019.

Enige wetenschappelijke IVG-VGO artikelen

Baliatsas C, Borlée F, van Dijk CE, van der Star B, Zock JP, Smit LAM, Spreeuwenberg P, Heederik D, Yzermans CJ. *Comorbidity and coexisting symptoms and infections presented in general practice by COPD patients: Does livestock density in the residential environment play a role?* International Journal of Hygiene and Environmental Health. (2017)220(4):704-710.

Baliatsas C, Duckers MLA, Smit LAM, Heederik DJJ, Yzermans CJ. *Morbidity rates in an area with high livestock density: a registry-based study including different groups of patients with respiratory health problems.* International Journal of Environmental Research and Public Health (2020), 17, 1591; doi:10.3390/ijerph17051591.

Borlée F, Yzermans CJ, van Dijk CE, Heederik DJJ, Smit LAM. *Increased respiratory symptoms in COPD patients living in the vicinity of livestock farms.* European Respiratory Journal 46(6) (2015):1605-14.

Borlée F. *Respiratory health effects of livestock farm emissions in neighbouring residents.* Proefschrift Universiteit Utrecht. 2018.

van Dijk CE, Garcia-Aymerich J, Carsin AE, Smit LAM, Borlée F, Heederik DJJ, Donker GA, Yzermans CJ, Zock J-P. *Risk of exacerbations in COPD and asthma patients living in the neighbourhood of livestock farms: Observational study using longitudinal data.* International Journal of Hygiene and Environmental Health (2016a) May;219(3):278-87.

Van Dijk CE. Smit LAM. Hooiveld M. Zock J-P. Wouters IM. Heederik DJJ. Yzermans CJ. *Associations between proximity to livestock farms, primary health care visits and self-reported symptoms*. BMC Family Practice (2016b) 17:22. DOI 10.1186/s12875-016-0421-3

Van Dijk CE. Zock J-P. Baliatsas C. Smit LAM. Borlée F. Spreeuwenberg P. Heederik DJJ. Yzermans CJ. *Health conditions in rural areas with high livestock density: Analysis of seven consecutive years*. Environmental Pollution 222 (2017): 374-82.

Freidl GS. Spruijt IT. Borlée F. Smit LAM. van Gageldonk-Lafeber AB. Heederik DJJ. Yzermans CJ. van Dijk CE. Maassen CBM. van der Hoek W. *Livestock-associated risk factors for pneumonia in an area of intensive animal farming in the Netherlands*. PLoS One (2017): 12(3). e0174796.

Gerbecks J, Baliatsas C, Yzermans CJ, Smit LAM, Huss A, Heederik DJJ, Duckers MLA. *Prevalence of non-specific health symptoms in livestock dense areas: looking beyond respiratory conditions*. International Journal of Hygiene and Environmental Health (2020) doi 10.1016/j.ijheh.2020.113603.

Kalkowska DA. Boender GJ. Smit LAM. Baliatsas C. Yzermans CJ. Heederik DJJ. Hagenaars TJ. *Associations between pneumonia and residential distance to livestock farms over a five-year period in a large population-based study*. PLoS One (2018). 13(7):e0200813.

Post PM, Hogerwerf L, Huss A, Petie R, Boender GJ, Baliatsas C, Lebret E, Heederik D, Hagenaars TJ, Yzermans CJ, Smit LAM. *Risk of pneumonia among residents living near goat and poultry farms during 2014-2016*. PLoS One (2019) doi.org/10.1371/journal.pone.0223601.

Smit LAM. van der Sman-de Beer F. Opstal-van Winden AW. Hooiveld M. Beekhuizen J. Wouters IM. Yzermans CJ. Heederik DJJ. *Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study*. PLoS One (2012);7(6):e38843.

Smit LAM. Boender GJ. de Steenhuijsen Piter WAA. Hagenaars TJ. Huijskens EGW. Rossen JWA. Koopmans M. Nodelijk G. Sanders EAM. Yzermans CJ. Bogaert D. Heederik DJJ. *Increased risk of pneumonia in residents living near poultry farms: does the upper respiratory tract microbiota play a role?* Pneumonia (2017) Feb 25;9:3. doi: 10.1186/s41479-017-0027-0.

Overig

Nivel 2019. <https://www.nivel.nl/nl/nivel-zorgregistraties-eerste-lijn/jaarcijfers-aandoeningen-huisartsenregistraties> (NB. Longontsteking is code R81)

Bijlage A Verklaring van gebruikte wetenschappelijke termen

Lijst van afkortingen

BI/CI	Betrouwbaarheidsinterval/Confidence Interval
BAB	Bestand Agrarische Bedrijfssituatie
BVB	Bestand Veehouderij Bedrijven
CAP	Community Acquired Pneumonia
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Chronische Obstructieve Longziekte)
EPD	Elektronisch Patiënten Dossier
EZ, ministerie van	Economische Zaken
GIAB	Geografisch Informatiesysteem Agrarische Bedrijven
HIS	Huisarts Informatie Systeem
ICPC	International Classification of Primary Care
IRAS/UU	Institute for Risk Assessment Sciences/ Universiteit Utrecht
IVG	Intensieve Veehouderij & Gezondheid
LNV, ministerie van	Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
NHG (-standaard)	Nederlands Huisartsen Genootschap
Nivel	Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
NZR	Nivel Zorg Registraties (eerste lijn)
OR	Odds Ratio
RR	Relative Risk
IRR	Incidence rate ratio
RVO	Rijksdienst voor Ondernemend Nederland
SES	Sociaaleconomische status
TTP	Trusted Third Party
VGO	Veehouderij & Gezondheid Omwonenden
VWS, ministerie van ZonMw	Volksgezondheid, Welzijn en Sport Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Statistische en andere technische termen

Betrouwbaarheidsinterval	Interval van betrouwbare waarden rond een puntschatting die niet op toeval berusten
Ecologische vergelijking	Vergelijking van de gemiddelde gezondheid tussen groepen mensen die in verschillende gebieden wonen
Incidentie	Het aantal <i>nieuwe</i> gevallen van een specifieke aandoening per jaar
Relative risk, incidence rate ratio	Verhouding tussen de incidenties van twee groepen; in de epidemiologie gebruikt om de verhoging of verlaging van het nieuw optreden van een specifieke aandoening getalsmatig

	aan te geven
Morbiditeit	Het vóórkomen van een specifieke aandoening in een bepaalde groep
Multilevel regressieanalyse	Statistische techniek voor het analyseren van gegroepeerde gegevens waarin (mogelijk) sprake is van een specifieke samenhang (gegroepeerd bijvoorbeeld zoals patiënten in een huisartspraktijk)
Odds Ratio	Relatie tussen twee wedverhoudingen; in de epidemiologie gebruikt om de verhoging of verlaging van het vóórkomen van een specifieke aandoening getalsmatig aan te geven
p-waarde	De kans dat een bepaald statistisch verband op toeval berust
Prevalentie	Het vóórkomen van een specifieke aandoening op een bepaald moment (meestal 1 jaar), uitgedrukt als proportie in een bepaalde groep, ofwel de aanwezigheid van <i>bestaande</i> gevallen van een specifieke aandoening per jaar
Statistisch significant	Aannemelijkheid dat een verband in de statistiek niet op toeval berust

Bijlage B Methoden & Dataverzameling

Gegevens uit elektronische patiëntendossiers

De gegevens zijn verkregen uit elektronische patiëntendossiers (EPD's) van huisartsenpraktijken deelnemend aan Nivel ZorgRegistraties (NZR). Hierdoor is de kwaliteit van registratie van gegevens die in de EPD's worden opgeslagen, bovengemiddeld goed. De EPD's zijn gepseudonimiseerd om anonimiteit van de patiënten te waarborgen. De huisarts registreert ieder contact in het Huisarts Informatiesysteem met behulp van de International Classification of Primary Care (ICPC). Longontsteking (ICPC code R81) wordt geclassificeerd als een acute aandoening en dat betekent dat de episode longontsteking een 'eindpunt' heeft, na een bepaalde symptoomvrije periode, in het geval van longontsteking van drie maanden. Voor een aantal analyses worden naast longontsteking ook de mogelijke associaties bestudeerd van andere infecties, symptomen en van (chronische) aandoeningen van de luchtwegen, en ook van aandoeningen uit andere orgaansystemen waarvan in de IVG- en/of VGO-studies een associatie of trend werd gevonden met blootstelling aan veehouderij in de omgeving.

Woonafstand tot veehouderijen

De aanwezigheid van veehouderijen in het onderzoeksgebied is bepaald met behulp van het Bestand Agrarische Bedrijfssituatie (BAB) met gegevens uit 2018. Het BAB is een landelijk dekkend bestand dat gemaakt is door de Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (RVO.nl), team Analyse, Selectie en Beschikbaarstellen. In het bestand zijn alle bij RVO bekende locaties van relaties die agrarisch actief zijn en voorkomen in de landbouwtelling dan wel de gecombineerde opgave (GDI). De locatie van pluimvee, varkens en rundvee is in het BAB op stal- en bedrijfsniveau bekend, andere dieren staan alleen op bedrijfsniveau geregistreerd. Om de analyses vergelijkbaar te houden met eerder onderzoek is ervoor gekozen om alleen gegevens op bedrijfsniveau te gebruiken. Alle adressen van de patiënten uit het onderzoeksgebied zijn gegeocodeerd, waardoor de coördinaten van iedere woning beschikbaar waren. Deze coördinaten zijn gecombineerd met de locatiegegevens van bedrijven in het BAB om te bepalen wat de afstand is van de woning tot de dichtstbijzijnde geitenhouderij, pluimveehouderij, en bedrijven met andere dieren.

Statistische analyse

Voor de analyses zijn frequenties, 2x2 tabellen, grafieken gegenereerd, en regressieanalyses uitgevoerd. Naast logistische regressie, om rekening te kunnen houden met de hiërarchische structuur van de data (namelijk patiënten geclusterd in huisartsenpraktijken), zijn er multilevel (logistisch) regressieanalyses uitgevoerd, rekening houdend met (ofwel gecorrigeerd voor) de leeftijd en geslacht van patiënten en registratieduur per kwartaal (jaardeel). Afhankelijk van het type analyse, zijn de resultaten weergegeven als odds ratio's (OR's) voor de analyses over de prevalentie en als relative risks (RR) voor de incidentie in de verkenning van temporele aspecten, met 95% betrouwbaarheidsintervallen (BI). Voor de extra/uitgebreide analyses op andere gezondheidsuitkomsten in het kader van de ecologische vergelijking (bijlage C) hebben we een

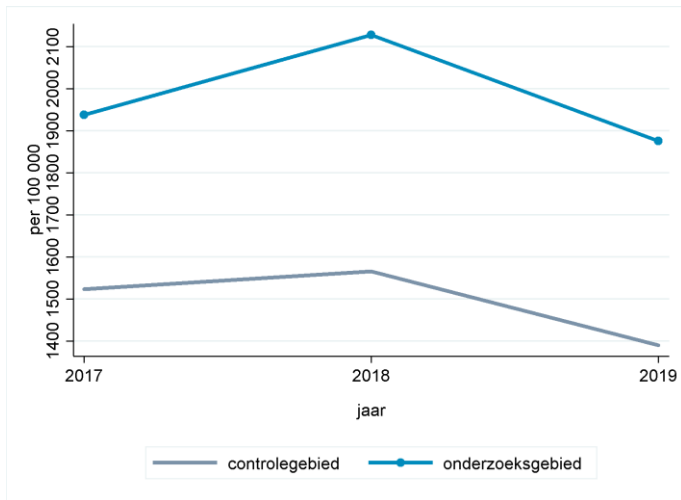
conservatief significantieniveau (99% BI / $p < 0.01$) gebruikt om de kans op ‘vals positieve’ associaties te verminderen. Voor de analyses werden de statistische programma's STATA (versies 14.0 en 15.0) (StataCorp LP, College Station, TX, USA) en MLwiN (Centre for Multilevel Modelling, University of Bristol, Bristol, UK) gebruikt.

In het bijzonder voor verschillende analyse-vormen:

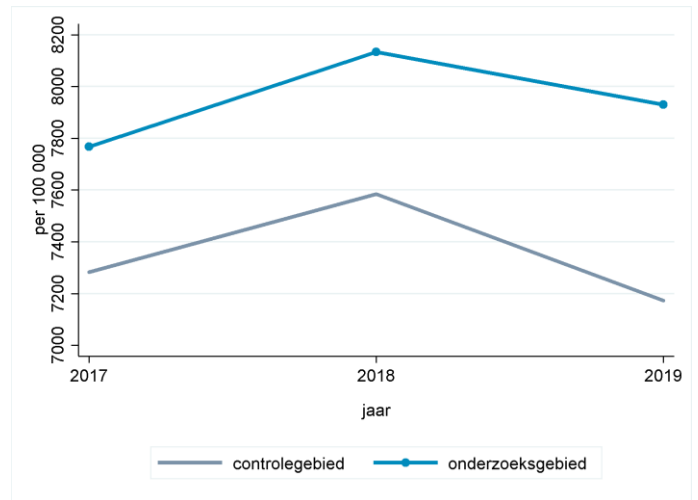
- Vergelijking onderzoeksgebied en controlegebied (“ecologische vergelijking”): Er worden prevalenties van longontsteking gepresenteerd voor de periode 2017-2019, waarbij de prevalenties van het onderzoeksgebied (Noord-Brabant en Limburg) zijn vergeleken met die van het controlegebied. Resultaten worden weergegeven voor de hele onderzoekspopulatie en in sommige gevallen voor kleinere groepen, met name ouderen en kinderen. De uitgevoerde (multilevel) analyses zijn gecorrigeerd voor de invloed van individuele kenmerken, zoals leeftijd, geslacht en het aantal dagen dat de patiënt in de praktijk stond ingeschreven. De resultaten worden weergegeven als zogenaamde prevalentie odds ratio's (OR's) met 95% BI.
- Verkenning temporele aspecten op basis van de ecologische vergelijking: Er wordt incidentie van longontsteking en andere relevante (in principe acute) aandoeningen gepresenteerd voor een uitgebreide periode (2014-2019), waarbij de incidenties in het onderzoeksgebied (Noord-Brabant en Limburg) zijn vergeleken met die van het controlegebied op maandniveau, zowel per jaar als cumulatief voor de hele zesjaarsperiode (gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en registratieduur). De resultaten worden weergegeven als zogenaamde relative risks (RR's) met 95% BI.
- Associatie tussen woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen en longontsteking op basis van regressieanalyses: Logistische en multilevel logistische regressieanalyses zijn uitgevoerd, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht registratieduur, aanwezigheid van een pluimveehouderij binnen 2000 meter (voor de analyses geitbuffers-longontsteking) en aanwezigheid van een geitenhouderij binnen 500 meter (voor de analyses pluimveebuffers-longontsteking).
- Meta-analyse woonafstand tot geiten- en pluimveehouderijen: Associaties tussen de aanwezigheid van een geitenhouderij binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en het voorkomen van longontsteking zijn met logistische regressie bepaald voor patiënten in het onderzoeksgebied. In deze analyses zijn mensen met één of meerdere longontstekingen in 2017-2019 vergeleken met mensen die in deze jaren geen longontsteking hadden. Alle associaties zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur en de aanwezigheid van een pluimvee- of geitenhouderij binnen 2000 meter. De associaties zijn eerst voor alle afzonderlijke huisartspraktijken geanalyseerd, waarna de resultaten zijn gecombineerd in een random-effects meta-analyse (metan, STATA). Als het aantal patiënten in een praktijk dat binnen een bepaalde straal (bijv. 500m) van een geitenhouderij woont te klein is, is het niet mogelijk om een praktijk-specifieke associatie te berekenen. In dat geval wordt deze praktijk uitgesloten van de meta-analyse voor die specifieke afstand (het aantal praktijken is bij de meta-analyse van 500m dus kleiner dan voor 2000m). Een meta-analyse maakt transparant of de variatie in de resultaten tussen praktijken groter is dan door toeval is te verwachten. Het percentage variatie in de meta-analyse effectschatting dat toe te schrijven is aan werkelijke verschillen (heterogeniteit) in associaties tussen praktijken of onderzoeksgebieden wordt uitgedrukt met de statistische maat I^2 . Afkappunten om I^2 te interpreteren zijn ruwweg: 0%-40%: mogelijk geen heterogeniteit van belang, 30%-60%: wijzen op matige heterogeniteit, 50%-90%: kan wijzen op substantiële heterogeniteit, 75%-100%: aanzienlijke heterogeniteit (Higgins 2011).

- Temporele aspecten in relatie tot aanwezigheid geitenhouderijen: Er is ook gekeken of de incidentie van longontsteking in het jaar 2018 (dus hetzelfde jaar voor de blootstelling en incidentiegegevens) en ook voor de hele zesjaarsperiode (met gebruik van dezelfde blootstellingsgegevens van 2018 als proxy voor de hele periode) verschilt per maand als iemand binnen een bepaalde straal van een geitenhouderij woont, in vergelijking met de overige bewoners in het onderzoeksgebied. Analyses zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, aanwezigheid van pluimvee binnen 2000m en of de patiënt wel geregistreerd was of niet in die bepaalde maand (of jaar voor de analyses over de zesjaarsperiode).

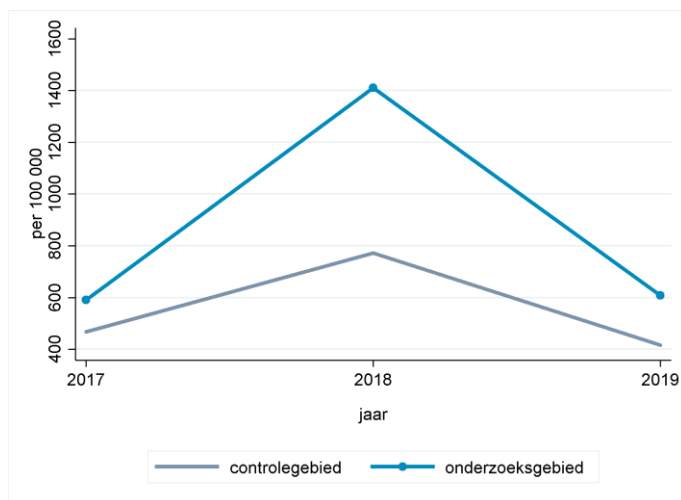
Bijlage C Additionele analyses



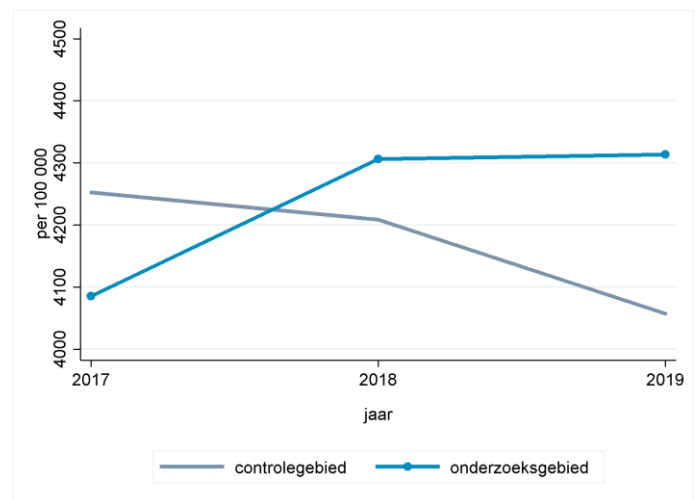
Figuur C1: Prevalentie longontsteking



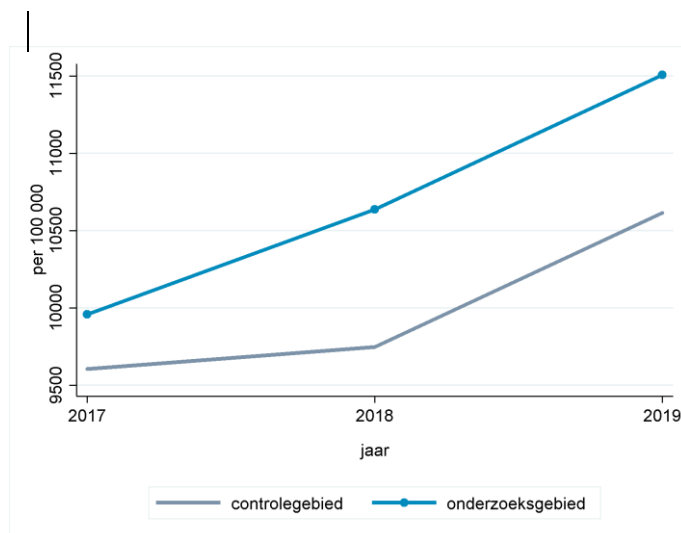
Figuur C2: Prevalentie luchtwegklachten (hoesten, benauwd)



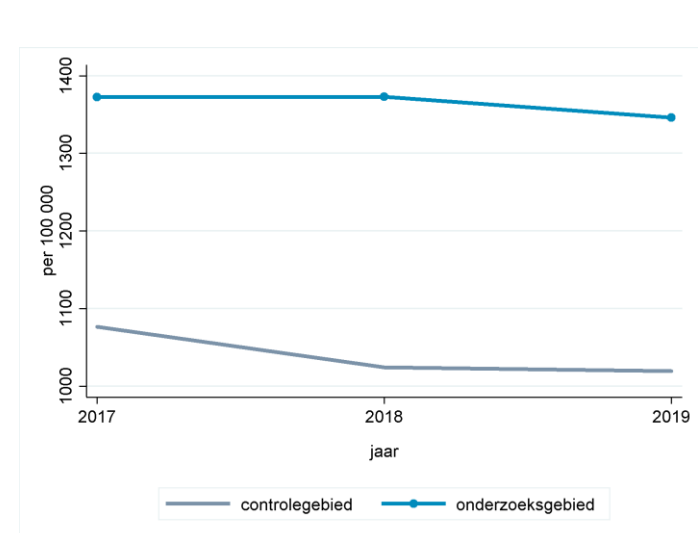
Figuur C3: Prevalentie influenza



Figuur C4: Prevalentie hooikoorts



Figuur C5: Prevalentie eczeem



Figuur C6: Prevalentie gastro-enteritis

Tabel C1 Verschillen² (OR, 99% BI) per jaar in diverse aandoeningen tussen onderzoeksgebieden en controlegebieden (significante verschillen zijn dikgedrukt)*

	2017	2018	2019
Infecties & acute gezondheidsklachten			
Hooikoorts	1.02 (0.79 – 1.32)	1.13 (0.84 – 1.53)	1.14 (0.87 – 1.49)
Influenza	1.36 (0.88 – 2.12)	1.67 (1.08 – 2.57)	1.43 (0.90 – 2.28)
Hoge luchtweginfecties	1.06 (0.87 – 1.29)	1.16 (0.96 – 1.41)	1.08 (0.84 – 1.39)
Gastro-enteritis	1.38 (0.99 – 1.93)	1.39 (1.03 – 1.86)	1.27 (0.90 – 1.79)
Conjunctivitis	1.11 (0.86 – 1.43)	1.25 (0.94 – 1.67)	1.21 (0.95 – 1.54)
Luchtwegklachten (hoesten, benauwdheid, piepende ademhaling)	1.09 (0.89 – 1.33)	1.13 (0.91 – 1.39)	1.12 (0.88 – 1.42)
Duizeligheid	1.15 (0.86 – 1.54)	1.16 (0.81 – 1.65)	1.05 (0.74 – 1.50)
Chronische aandoeningen			
Astma ^b	0.89 (0.70 – 1.14)	0.90 (0.70 – 1.17)	0.89 (0.70 – 1.12)
Astma bij kinderen ^c	0.97 (0.69 – 1.40)	0.91 (0.61 – 1.35)	0.91 (0.61 – 1.35)
Chronische bronchitis/bronchiëctasieën ^d	1.53 (1.01 – 2.33)	1.62 (1.05 – 2.52)	1.37 (0.91 – 2.08)
COPD ^d	1.06 (0.87 – 1.29)	1.17 (0.96 – 1.43)	1.07 (0.86 – 1.33)
Longkanker ^d	1.06 (0.86 – 1.32)	1.22 (0.94 – 1.58)	1.09 (0.75 – 1.58)
Colitis ulcerosa/Chronische enteritis	1.13 (0.92 – 1.40)	1.16 (0.93 – 1.45)	1.07 (0.87 – 1.31)
Eczeem	1.11 (0.76 – 1.61)	1.17 (0.78 – 1.74)	1.14 (0.79 – 1.66)
Eczeem bij kinderen [‡]	1.15 (0.88 – 1.50)	1.20 (0.92 – 1.57)	1.21 (0.96 – 1.53)
Coronaire hartziekte ^d	1.10 (0.91 – 1.32)	1.11 (0.91 – 1.35)	1.05 (0.88 – 1.26)
Vertigosyndroom	1.33 (1.05 – 1.67)	1.38 (1.06 – 1.81)	1.41 (1.10 – 1.81)
Angst	1.08 (0.84 – 1.39)	1.00 (0.74 – 1.34)	1.00 (0.77 – 1.29)
Depressie	1.01 (0.80 – 1.26)	1.03 (0.83 – 1.28)	0.98 (0.77 – 1.24)

^a Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, registratieduur.

^b Leeftijd ≥6 jaar.

^c Leeftijd 6-14 jaar.

^d Leeftijd ≥40 jaar.

[‡] Leeftijd 0-14 jaar.

Afkorting: OR, Odds ratio; BI, Betrouwbaarheidsinterval

Tabel C2 Aantal en percentage personen in de onderzoekspopulatie (voor de hele periode 2017-2019) met aanwezigheid van pluimveehouderij binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres.

	Noord-Brabant en Limburg (n=103075)	
	Aantal	%
Pluimveehouderij		
2000m	70.549	68,4
1000m	24.296	23,6
500m	5.889	5,7

Tabel C3 Associaties, op basis van alle leeftijden, tussen de aanwezigheid van geiten- en pluimveehouderijen binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking in 2017, 2018 of 2019 (OR (95% BI)) geanalyseerd met logistische en multilevel regressie (significante verschillen zijn dikgedrukt).

	Buffer		
	500	1000	2000
2017			
<i>Geitenhouderijen</i>			
Logistische regressie ¹	1.59 (1.04 – 2.43)	1.22 (1.03 – 1.45)	1.12 (1.01 – 1.23)
Multilevel ²	1.41 (0.92 – 2.16)	1.04 (0.86 – 1.25)	1.10 (0.97 – 1.25)
<i>Pluimveehouderijen</i>			
Logistische regressie ³	1.37 (1.14 – 1.65)	1.33 (1.20 – 1.48)	1.08 (0.98 – 1.19)
Multilevel ⁴	1.11 (0.92 – 1.35)	1.11 (0.98 – 1.25)	0.97 (0.86 – 1.09)
2018			
<i>Geitenhouderijen</i>			
Logistische regressie ¹	1.22 (0.77 – 1.91)	1.21 (1.02 – 1.43)	1.14 (1.04 – 1.26)
Multilevel ²	1.05 (0.67 – 1.66)	0.97 (0.81 – 1.16)	1.04 (0.92 – 1.18)
<i>Pluimveehouderijen</i>			
Logistische regressie ³	1.17 (0.96 – 1.41)	1.26 (1.14 – 1.40)	1.07 (0.97 – 1.18)
Multilevel ⁴	0.88 (0.72 – 1.07)	0.99 (0.87 – 1.11)	0.98 (0.87 – 1.10)
2019			
<i>Geitenhouderijen</i>			
Logistische regressie ¹	1.64 (1.08 – 2.51)	1.35 (1.14 – 1.60)	1.22 (1.10 – 1.36)
Multilevel ²	1.47 (0.95 – 2.25)	1.15 (0.95 – 1.38)	1.18 (1.03 – 1.35)
<i>Pluimveehouderijen</i>			
Logistische regressie ³	1.28 (1.05 – 1.56)	1.25 (1.12 – 1.40)	1.13 (1.01 – 1.25)
Multilevel ⁴	0.97 (0.79 – 1.20)	0.99 (0.87 – 1.13)	0.96 (0.84 – 1.08)

¹Gecorrigeerd voor een pluimveehouderij binnen 2000 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur.

²Gecorrigeerd voor een pluimveehouderij binnen 2000 meter, leeftijd, geslacht, registratieduur en huisartsenpraktijk als random intercept.

³Gecorrigeerd voor geitenhouderij binnen 500 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur.

⁴Gecorrigeerd voor geitenhouderij binnen 500 meter, leeftijd, geslacht, registratieduur en huisartsenpraktijk als random intercept.

Tabel C4 Associaties, op basis van alle leeftijden en ook gestratificeerd naar volwassenen en kinderen, tussen de aanwezigheid van pluimveehouderij binnen een straal van 500m, 1000m en 2000m van het woonadres en longontsteking in 2017-2019 (OR (95% BI)) geanalyseerd met logistische regressie, multilevel logistische regressie en meta-analyse (significante verschillen zijn dikgedrukt).

	Buffer		
	500	1000	2000
ALLE LEEFTIJDEN			
Logistische regressie ¹	1,27 (1,11 – 1,44)	1,26 (1,17 – 1,35)	1,07 (1,00 – 1,15)
Multilevel ²	0,96 (0,84 – 1,10)	1,00 (0,91 – 1,09)	0,96 (0,88 – 1,04)
Meta-analyse ³	1,00 (0,87 – 1,15)	0,98 (0,89 – 1,09)	0,97 (0,89 – 1,06)
VOLWASSENEN (leeftijd>18 jaar)			
Logistische regressie ¹	1,31 (1,14 – 1,50)	1,26 (1,16 – 1,36)	1,07 (1,00 – 1,15)
Multilevel ²	1,02 (0,88 – 1,18)	1,02 (0,93 – 1,12)	0,97 (0,89 – 1,06)
Meta-analyse ³	1,08 (0,94 – 1,26)	1,02 (0,91 – 1,13)	0,96 (0,88 – 1,06)
KINDEREN (leeftijd=<18 jaar ⁴)			
Logistische regressie ¹	0,99 (0,64 – 1,52)	1,25 (1,00 – 1,57)	1,09 (0,86 – 1,37)
Multilevel ²	0,65 (0,41 – 1,03)	0,83 (0,63 – 1,09)	0,84 (0,64 – 1,11)
Meta-analyse ³	0,87 (0,54 – 1,39)	0,82 (0,61 – 1,11)	0,71 (0,52 – 0,97)

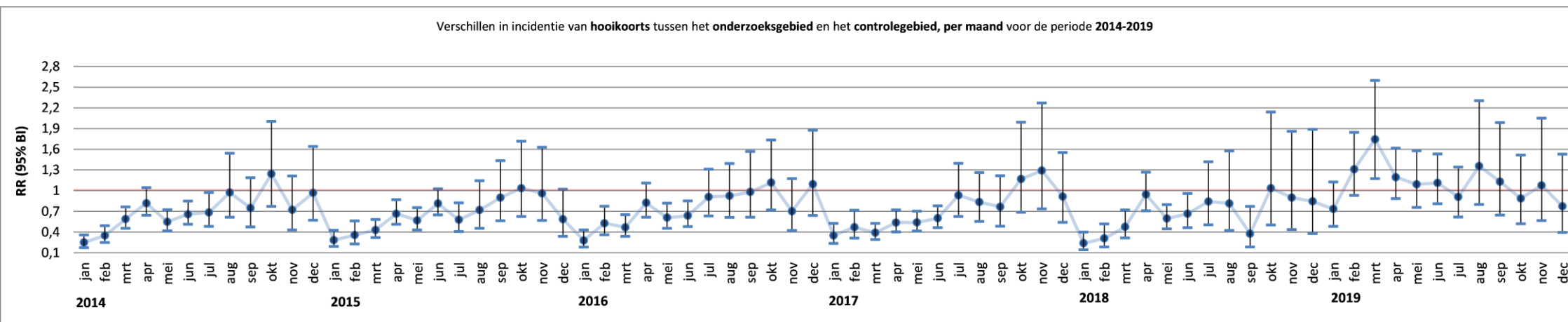
¹Gecorrigeerd voor geitenhouderij binnen 500 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur.

²Gecorrigeerd voor geitenhouderij binnen 500 meter, leeftijd, geslacht, registratieduur en huisartsenpraktijk als random intercept.

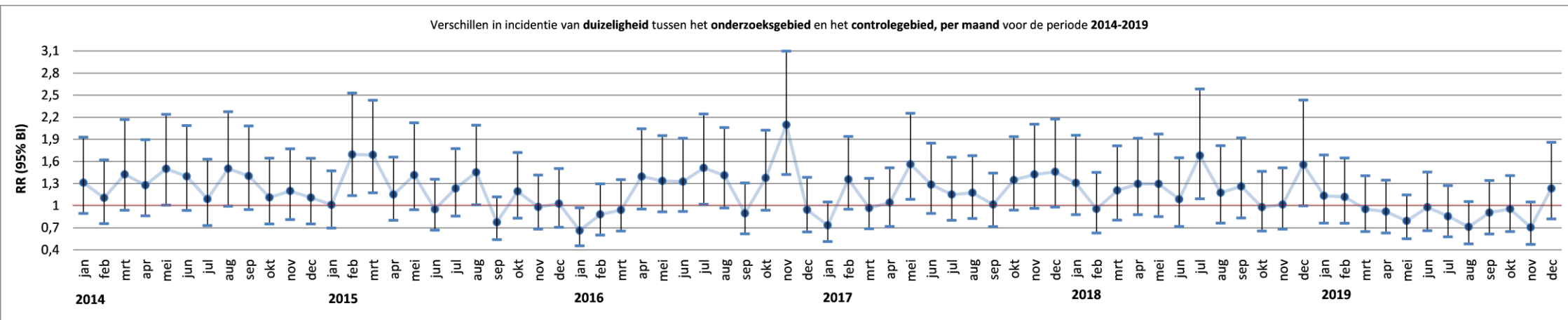
³Meta-analyse van resultaten uit logistische regressie van individuele huisartspraktijken (gecorrigeerd voor een geitenhouderij binnen 500 meter, leeftijd, geslacht en registratieduur).

⁴Omdat we de leeftijd per 2019 bepaalden is 18 jaar als leeftijdsgrens genomen.

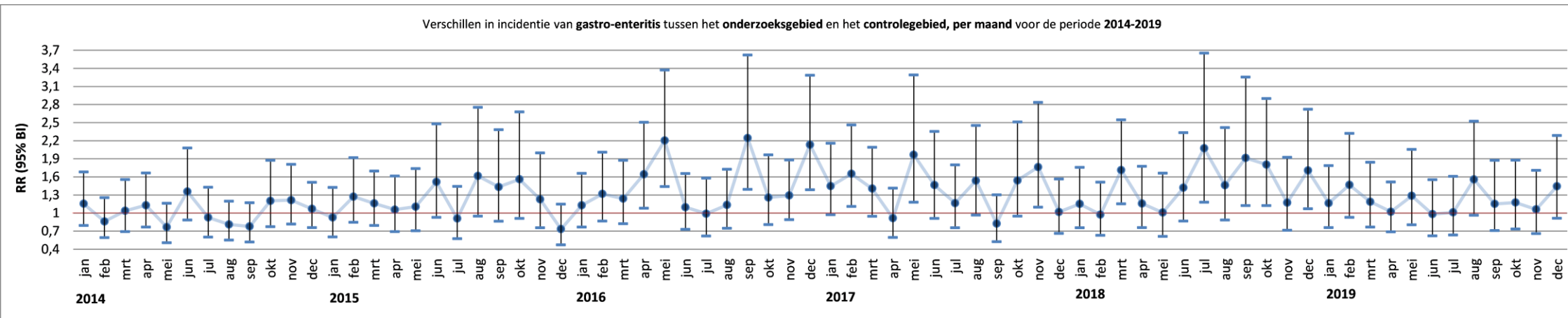
Figuur C7



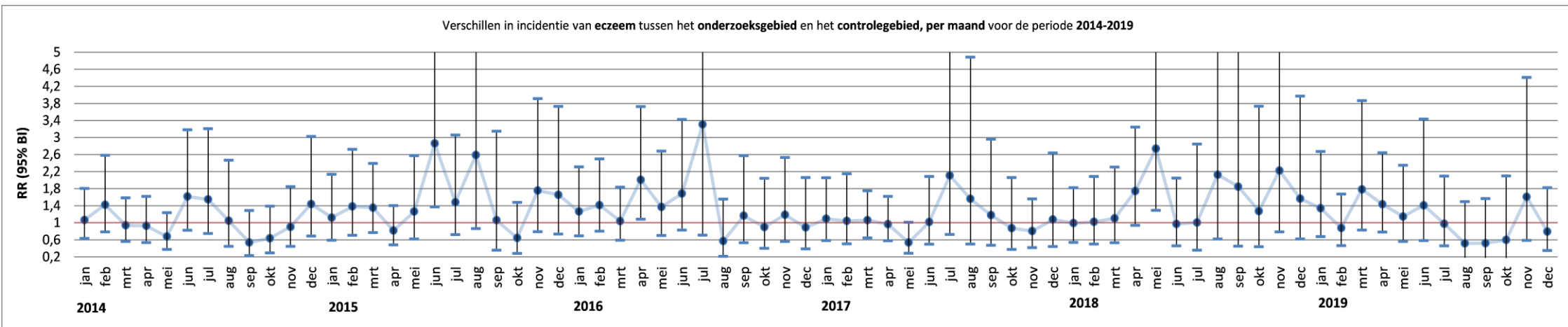
Figuur C8



Figuur C9



Figuur C10



Figuur C11

Verschillen in incidentie van vertigosyndroom tussen het onderzoeksgebied en het controlegebied, per maand voor de periode 2014-2019

